

Aus dem
Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar
Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Klinikdirektor: Univ.- Prof. Dr. med. Danilo Fliser

Nicht-klassische Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Patienten

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von

Lucie Bauer

geboren am 01.04.1991 in Heidelberg

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	3
2	Zusammenfassung.....	5
2.1	Deutsche Zusammenfassung	5
2.2	Summary	8
3	Einleitung	10
3.1	Albuminurie und kardiovaskuläre Ereignisse	11
3.2	Cholesterin Efflux Kapazität und kardiovaskuläre Ereignisse	12
3.3	Ultraschallparameter und renale Ereignisse	14
3.4	Fragestellung der Dissertationsarbeit	15
4	Ergebnisse	17
4.1	Vergleich der geschätzten Albuminexkretionsrate und dem Albumin Kreatinin Quotienten zur besseren Prädiktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse	17
4.3	Cholesterin Efflux Kapazität im Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen bei chronisch nierenkranken Menschen	24
4.5	Integration von Ultraschallparametern in die Kidney Failure Risk Equation	28
5	Zusammenfassung und Ausblick	34
6	Literaturverzeichnis	38
7	Publikationen	46
8	Kongressbeiträge	47
9	Danksagung	48
10	Anhang	50
10.1	CARE FOR HOME Studie	50
10.2	Originalpublikationen.....	52
11	Lebenslauf	71

1 Abkürzungsverzeichnis

4 D Studie	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie
AASK	The African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ACR	albumin to creatinine ratio; Albumin Kreatinin Quotient
AER	albumin excretion rate; Albuminexkretionsrate
AUC	area under the receiver operator characteristic curve
AURORA	A study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events
CARE FOR HOME	Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2 – 4 Patients – The Fourth Homburg evaluation
CEC	cholesterol efflux capacity; Cholesterin Efflux Kapazität
CI	confidence interval; Konfidenzintervall
CKD	chronic kidney disease; chronische Nierenerkrankung
CKD-MBD	chronic kidney disease – minimal and bone disorders
CVE	cardiovascular event; kardiovaskuläres Ereignis unter Ausschluss nicht-kardiovaskulärer Todesfälle (sekundäres kardiovaskuläres Ereignis)
CVE-D	cardiovascular event death censored; kardiovaskuläres Ereignis und/oder Tod jedweder Genese (primäres kardiovaskuläres Ereignis)
DI-RISK	difference of resistive indices in spleen and kidney; Differenz der Widerstandsindices in Milz und Niere
eAER	estimated albumin excretion rate; geschätzte Albuminexkretionsrate

eCER	estimated creatinine excretion rate; geschätzte Kreatininausscheidung
eGFR	estimated glomerular filtration rate; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESRD	end stage renal disease; terminales Nierenversagen
h	hour; Stunde
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
HR	Hazard Ratio
IDI	integrated discrimination improvement
IQR	interquartile range; Interquartilabstand
KDIGO	kidney disease improving global outcomes
KFRE	kidney failure risk equation
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NRI	net reclassification improvement
RI	resistive index; Widerstandsindex
RRI	renal resistive index; renaler Widerstandsindex
SHARP	Study of Heart and Renal Protection

2 Zusammenfassung

2.1 Deutsche Zusammenfassung

Chronisch nierenkranke Patienten haben ein massiv erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine Charakterisierung von Risikofaktoren und Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse ist in diesem Patientenkollektiv von enormer Bedeutung, um eine individualisierte Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen zu ermöglichen.

In der vorgelegten Dissertationsarbeit sollen mit der Albuminurie und der Cholesterin Efflux Kapazität („cholesterol efflux capacity“; CEC) zwei nicht-klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei chronisch nierenkranken Menschen mit den CKD (chronische Nierenerkrankung; „chronic kidney disease“) Stadien G 2 – G 4 in der prospektiven CARE FOR HOME („Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2 – 4 Patients – The Fourth Homburg evaluation“) Studie untersucht werden.

Die Albuminurie gilt zusammen mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“; eGFR) als wichtigster nierenspezifischer Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen. Als Referenzgröße gilt die Albuminausscheidung aus dem 24 h Urin („albumin excretion rate“; AER). Eine 24 h Urinsammlung erscheint im klinischen Alltagsleben allerdings aufwändig und fehleranfällig. Daher empfehlen die KDIGO („kidney disease improving global outcomes“) Leitlinien, die AER aus dem Spontanurin zu schätzen, wobei zumeist der Quotient von Albumin und Kreatinin bestimmt und als dimensionsloser Albumin Kreatinin Quotient („albumin to creatinine ratio“; ACR) angegeben wird. Diese Methode wurde kürzlich als ungenau kritisiert, da insbesondere bei muskelkräftigen Menschen mit hoher Kreatininurie eine Unterschätzung der AER resultiert. Es wurde postuliert, dass eine Korrektur des ACR für die vermutete Muskelmasse mittels geschätzter Albuminexkretionsrate („estimated albumin excretion rate“; eAER) eine bessere Vorhersage der echten AER erlaubt. In der vorgelegten Dissertationsarbeit sollte erstmals geprüft werden, inwieweit die eAER eine bessere Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Patienten erlaubt als der unkorrigierte ACR. Bei 443 CARE FOR HOME Studienteilnehmern wurden beide Schätzformeln zur Vorhersage

kardiovaskulärer Ereignisse mittels NRI („Net reclassification improvement“) Analyse nach Stratifizierung der Patienten in Albuminuriekategorien verglichen.

Es errechnete sich bei Verwendung der eAER anstelle des ACR ein NRI_{event} von 14,1 % (95 % CI: 5,8 % – 22,4 %) für Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis und ein $NRI_{no\ event}$ von -4,2 % (95 % CI: -8,5 % – -1,8 %) für Patienten ohne kardiovaskulärem Ereignis innerhalb der ersten drei Jahre nach Studieneinschluss. Folglich sind die eAER Kategorien gegenüber den ACR Kategorien überlegene Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse.

Klassische Parameter des Cholesterinstoffwechsels wie die LDL-Cholesterin („low density lipoprotein cholesterol“; LDL-C) oder HDL-Cholesterin Plasmaspiegel („high density lipoprotein cholesterol“; HDL-C) sind keine unabhängigen Risikofaktoren bei fortgeschrittener CKD. Daher wurde überlegt, anstelle von Plasmaspiegeln der Cholesterinsubfraktionen die Funktionalität von HDL-C als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen, welche vor allem als CEC quantifizierbar ist. Die CEC ist ein etablierter nicht-klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor in der Allgemeinbevölkerung. Jedoch existieren derzeit nur wenige epidemiologische Daten für chronisch nierenkranken Menschen. In der vorgelegten Dissertationsarbeit wurde daher bei 526 CARE FOR HOME Studienteilnehmern untersucht, ob die CEC auch bei chronisch nierenkranken Menschen ein prognostischer Marker für kardiovaskuläre Ereignisse ist. Nach Stratifizierung der Studienteilnehmer anhand der CEC in Quartile waren diese jedoch weder in der univariaten Kaplan-Meier Analyse (log-rank $p = 0,267$), noch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse (hazard ratio 4. Quartile versus 1. Quartile 0,91 (95 % CI: 0,51 – 1,62) Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Die CEC kann folglich nicht zur Prognose von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit CKD eingesetzt werden.

In einem Exkurs wurden innerhalb der CARE FOR HOME Kohorte Ultraschallparameter als renale Prognosemarker untersucht. Hierzu wurden bei 403 Patienten der Nierenarterien- und Milzarterien-Widerstandsindex sonographisch gemessen und zusätzlich die Differenz der Widerstandsindices von Niere und Milz berechnet. Es sollte geprüft werden, inwieweit sich durch Integration der Ultraschallparameter die etablierte Formel „Kidney Failure Risk Equation“ (KFRE) zur Prädiktion der Progredienz der chronischen Nierenerkrankung weiter verbessern

lässt. Diese Annahme konnte in der CARE FOR HOME Studie nicht bestätigt werden, da die Ultraschallparameter keine Verbesserung der renalen Prädiktion erbrachten.

Zusammenfassend wurde in CARE FOR HOME erkannt, dass die eAER gegenüber des ACR als Schätzer der Albuminausscheidung eine verbesserte Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen erlaubt. Hingegen mussten die Hypothesen verworfen werden, dass die CEC oder duplexsonographische Parameter zu einer verbesserten kardiovaskulären respektive renalen Prädiktion bei CKD beitragen.

Wir planen hinsichtlich der Albuminurie die prognostische Bedeutung der eAER in unabhängigen chronisch nierenkranken Kohorten zu bestätigen; hinsichtlich des Cholesterinstoffwechsels werden alternative funktionelle Biomarker, wie beispielsweise anti-inflammatorisch oder vasoprotektive Eigenschaften von HDL-C, in der CARE FOR HOME Studie als kardiovaskuläre Prädiktoren bei CKD untersucht.

2.2 Summary

Chronic kidney disease (CKD) patients are a cardiovascular high risk population. Therefore, characterization of risk factors and of predictors for cardiovascular events is highly important among these patients, as it may allow developing personalized approaches for prevention and therapy of cardiovascular diseases.

This thesis aimed to analysis two non-traditional cardiovascular risk factors, namely albuminuria and cholesterol efflux capacity (CEC), among CKD G 2 – G 4 patients within the prospective CARE FOR HOME (Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2 – 4 Patients – The Fourth Homburg evaluation) study.

Along with the estimated glomerular filtration rate (eGFR), albuminuria is the leading kidney-specific risk factor for cardiovascular events in CKD. To assess albuminuria, the albumin excretion rate (AER) from a 24 h urine collection is generally used as gold standard; however, its application is considered to be too cumbersome and error-prone in clinical practice. Therefore, KDIGO (kidney disease improving global outcomes) guidelines encourage clinicians to estimate AER from spot urine as a dimension-free albumin to creatinine ratio (ACR). However, ACR underestimates 24 h albumin excretion particularly among muscular individuals with high urinary creatinine excretion. It has been postulated that an estimated albumin excretion rate (eAER), which can be calculated by adjusting ACR for surrogates of muscle mass, better reflects the AER from 24 h urine collections than the ACR. We now hypothesized that eAER may better predict future cardiovascular events in CKD patients than the unadjusted ACR. Among 443 CARE FOR HOME participants, who were stratified into albuminuria categories using either equation, we analysed the net reclassification improvement (NRI) for patients who subsequently had cardiovascular events, and for patients with event-free survival. Substitution of eAER for ACR yielded an NRI_{event} of 14.1 % (95 % CI: 5.8 % to 22.4 %) for patients with a cardiovascular event, and an $NRI_{\text{no event}}$ of -4.2 % (95 % CI: -8.5 % to -1.8 %) for patients without an event within the first three years of follow-up. Thus, compared to ACR albuminuria categories, eAER categories are better predictors of future cardiovascular events.

Classical cholesterol parameter, such as plasma levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) are no

independent cardiovascular risk factors among patients with advanced CKD. Therefore, it has been suggested to assess parameters of HDL-C function – particularly CEC – rather than plasma levels of cholesterol subfractions as cardiovascular outcome predictors. In the general population, CEC is considered as a non-classical cardiovascular risk factor. However, limited epidemiological data on CEC among CKD patients are available. Therefore, we tested the hypothesis that CEC predicts incident cardiovascular events in patients with CKD and studied 526 patients of CARE FOR HOME. After stratifying patients into quartiles, baseline CEC predicted cardiovascular outcome neither in univariate Kaplan-Meier analyses (log-rank $p = 0.267$), nor in multivariate Cox regression analyses (hazard ratio 4th quartile versus 1st quartile 0.91 (95 % CI: 0.51 – 1.62)). In conclusion, our results suggest that CEC is not a prognostic cardiovascular risk marker in patients with CKD.

An excursion addresses the question whether ultrasound parameters will be useful renal prognostic markers among CARE FOR HOME study participants. Using duplex sonography, we measured renal and spleen resistive indices in 403 CKD patients, and additionally calculated the difference between renal and spleen resistive indices. We hypothesized that the performance of the established Kidney Failure Risk Equation (KFRE), which is used for predicting CKD progression, will be improved by integration of ultrasound parameters. We rejected this hypothesis within the CARE FOR HOME study, as the inclusion of ultrasound parameters into the KFRE did not allow better prediction of CKD progression.

In summary, we found that among estimators of AER; eAER allows a better prediction of cardiovascular events than ACR among patients with moderate to severe CKD. However, we had to reject the hypotheses that CEC or ultrasound parameters improve cardiovascular and renal prediction, respectively, in CKD patients.

Prospectively, we plan to confirm the prognostic value of eAER in independent CKD cohorts. Concerning cholesterol metabolism, alternative functional biomarkers, such as anti-inflammatory or vasoprotective HDL-C activities, will be tested among CARE FOR HOME study participants as predictors of cardiovascular outcome in CKD.

3 Einleitung

Folgt man den aktuellen KDIGO („kidney disease improving global outcomes“) Empfehlungen zur Definition der chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“; CKD), so ist in Deutschland jeder achte Erwachsene chronisch nierenkrank (²⁰GIRNDT et al., 2016). Weltweit weisen über 500 Millionen Menschen eine CKD auf. Somit zählt die CKD mit ihren Folgen national und global zu den häufigsten Erkrankungen (⁴⁶LOZANO et al., 2012; ⁴³LEVEY et al., 2003), woraus ihre große klinische und ökonomische Bedeutung resultiert (³³JHA et al., 2013).

Zumindest ist ein Überleben auch mit fortgeschrittener Nierenerkrankung in westlichen Industrienationen aufgrund der flächendeckenden Verfügbarkeit von Dialysezentren möglich. Jedoch weisen chronisch nierenkranke Menschen eine ausgeprägte extrarenale Komorbidität auf, in deren Fokus das vorzeitige Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen steht. So gelten Patienten mit CKD als kardiovaskuläre Hoch-Risikopatienten (¹⁹GANSEVOORT et al., 2013; ²⁶HERZOG et al., 2011; ²¹GO et al., 2004).

Unter dem Aspekt der kardiovaskulären Primär- und Sekundärprophylaxe stellt die Charakterisierung von Risikofaktoren, welche mögliche Ziele pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Interventionen sind, und Prädiktoren, welche eine Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos erlauben (³⁵KDIGO, 2013), zentrale Ziele dar.

In der Allgemeinbevölkerungen konnten in den letzten Jahrzehnten in epidemiologischen Arbeiten klassische Risikofaktoren, die pathophysiologisch zum Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung beitragen, charakterisiert werden – insbesondere das männliche Geschlecht, höheres Alter, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Rauchen (⁸²WILSON et al., 1987; ⁸³WILSON et al., 1998) . Auf diesen klassischen Risikofaktoren basieren traditionelle („Framingham Risk Score“) und moderne („Combined Risk Equation“, „Heart score“) Risikoscores, die die Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse für den individuellen Menschen vorhersagen.

Es konnte jedoch erkannt werden, dass sich Erkenntnisse aus epidemiologischen Arbeiten nur eingeschränkt auf chronisch nierenkranke Menschen übertragen lassen (⁸¹WEINER et al., 2007).

Daher wurde postuliert, dass für nephrologische Patienten nicht-klassische Risikofaktoren von besonderer Bedeutung sind, zu welchen insbesondere Komponenten der CKD-MBD („chronic kidney disease – minimal and bone disorders“) (²⁵HEINE, 2015) und die chronische Mikroinflammation gezählt werden (¹⁶FESTA et al., 2000; ⁵ARICI, WALLS, 2001; ²⁷HIMMELFARB et al., 2002). Allerdings konnten weder für CKD-MBD noch für chronische Mikroinflammation Therapien entwickelt werden, welche in randomisierten Studien eine Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen ermöglichten.

Vor diesem Hintergrund untersuchte die vorgelegte Dissertationsarbeit mit der Albuminurie und der Cholesterin Efflux Kapazität („cholesterol efflux capacity“; CEC) zwei alternative nicht-klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei chronisch nierenkranken Menschen, für welche bereits therapeutische Interventionen etabliert wurden (¹⁸FRANCESCHINI et al., 2007; ⁵⁵OZASA et al., 2011; ⁵¹MAVRAKANAS et al., 2014; ⁴ARAKI et al., 2005; ³⁷KLEIN et al., 1995).

In einem Exkurs werden sonographische Widerstandsindices als nicht-traditionelle Prädiktoren der renalen Prognose von chronisch nierenkranken Menschen untersucht.

3.1 Albuminurie und kardiovaskuläre Ereignisse

Die Bestimmung der Albuminurie bei nephrologischen Patienten dient zunächst der Stadieneinteilung der CKD, wobei drei Kategorien der Albuminurie definiert wurden (A1: < 30 mg/24 h, A2: 30-300 mg/24 h und A3: > 300 mg/24 h) (³⁵KDIGO, 2013). Mit zunehmender Albuminurie steigt die Wahrscheinlichkeit für die Progredienz der CKD bis hin zur Dialysepflichtigkeit (⁴⁴LEVEY et al., 2011).

Daneben ist die Albuminurie bei chronisch nierenkranken Menschen neben der geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“; eGFR) im klinischen Alltag der wichtigste CKD-spezifische Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (⁷⁸VAN DER VELDE et al., 2011).

Die genaue Messung der Albuminurie erfolgte in der Vergangenheit standardmäßig im 24 h Sammelurin. Aufgrund besserer klinischer Praktikabilität wurde im letzten Jahrzehnt der Albumin Kreatinin Quotient („albumin to creatinine ratio“; ACR) vorgeschlagen, mit der die Albuminurie aus einer Spontanurinprobe geschätzt werden kann. Hierbei wird vereinfacht davon ausgegangen, dass die durchschnittliche Kreatininausscheidung eines erwachsenen Menschen ungefähr 1000 mg beträgt, so dass die als ACR standardisierte Albuminurie pro Gramm Kreatinin mit der Albuminurie im 24 h Urin gleichgesetzt wird. Diese Annahme ist jedoch ungenau, da die individuelle Kreatininausscheidung stark von den angenommenen 1000 mg/24 h abweichen kann. Aus diesem Grund wurden verschiedene Formeln mit dem Ziel entwickelt, die individuelle Kreatininausscheidung mittels Geschlecht, Alter, Ethnizität und, je nach Formel Körpergewicht, genauer abzuschätzen (³¹IX et al., 2011; ⁷⁹WALSER, 1987; ¹⁷FOTHERINGHAM et al., 2014). Erfolgt eine Korrektur des ACR für diese geschätzte individuelle Kreatininausscheidung, so ergibt sich die geschätzte Albuminexkretionsrate („estimated albumin excretion rate“; eAER). In großen klinischen Studien wurde retrospektiv gezeigt, dass die eAER eine genauere Schätzung der gemessenen 24 h Albuminurie erlaubt als der bisher verwendete ACR (¹⁷FOTHERINGHAM et al., 2014; ¹ABDELMALEK et al., 2014). Unklar ist die prognostische Bedeutung der Verwendung der eAER im Vergleich zum ACR. Daher soll in der vorgelegten Dissertationsarbeit geprüft werden, inwieweit die eAER im Vergleich zum ACR eine bessere Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen erlaubt.

3.2 Cholesterin Efflux Kapazität und kardiovaskuläre Ereignisse

Cholesterinstoffwechselstörungen gelten in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung als zentrale Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Insbesondere ein hohes Plasma-LDL-Cholesterin („low density lipoprotein cholesterol“; LDL-C) und ein niedriges Plasma-HDL-Cholesterin („high density lipoprotein cholesterol“; HDL-C) sind stark mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (⁷⁶TOBERT, 2003). Diese Ergebnisse lassen sich nicht uneingeschränkt auf chronisch nierenkranke Patienten übertragen. Tonelli et al. fanden in einer große Arbeit mit über 800.000 Patienten heraus, dass eine

Assoziation zwischen hohem LDL-C und dem Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden, ebenso für chronisch nierenkranke Patienten besteht. Allerdings ist diese Assoziation für Patienten mit weiter fortgeschrittenem CKD Stadium, die das höchste kardiovaskuläre Risiko besitzen, geringer als bei Patienten mit weniger weit fortgeschrittenem CKD Stadium (⁷⁷TONELLI et al., 2013).

Ein weiterer Hinweis, dass LDL-C nur eingeschränkt als kardiovaskulärer Risikofaktor bei chronisch nierenkranken Patienten gelten kann, resultiert aus der eingeschränkten Effektivität einer LDL-C senkenden Therapie, kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Die SHARP („Study of Heart and Renal Protection“) Studie, die Dialyse- und Nicht-Dialyse-Patienten mit Kreatininwerten von mindestens 1,7 mg/dl (Männer) oder 1,5 mg/dl (Frauen) einschloss, zeigt zwar, dass eine Therapie mit Simvastatin und Ezetimib das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen signifikant senkt (⁸BAIGENT et al., 2011). Die AURORA („A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events“) Studie (¹⁵FELLSTROM et al., 2009) und die 4 D Studie (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) (⁸⁰WANNER et al., 2005; ⁴⁰KRANE et al., 2016), die nur Dialysepatienten einschlossen, konnten hingegen keinen Effekt der LDL-C senkenden Therapie auf das kardiovaskuläre Ereignisrate zeigen. Dies unterstreicht, dass LDL-C allenfalls eingeschränkt als kardiovaskulärer Risikofaktor betrachtet werden sollte.

Ein alternativer kardiovaskulärer Risikofaktor ist in der Allgemeinbevölkerung ein niedriges Serum HDL-C (²²GORDON et al., 1977; ⁶ASSMANN et al., 1996), welches auch nach Korrektur für Störvariablen mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist (⁹BARTER et al., 2007). Bei chronisch nierenkranken Patienten ist HDL-C in Kohortenstudien jedoch nicht mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert (⁸⁴ZEWINGER et al., 2014); experimentell konnte gezeigt werden, dass HDL-C nicht mehr als Vasoprotektor fungiert, sondern gefäßschädigend wird (⁶⁹SPEER et al., 2013). Allerdings wurde auch in der Allgemeinbevölkerung im letzten Jahrzehnt die kausale Bedeutung von HDL-C in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen hinterfragt (¹⁰BHATT, ROHATGI, 2016). Neuere epidemiologische Arbeiten ließen vermuten, dass weniger HDL-C-Plasmaspiegel, als eine beeinträchtigte Funktionalität des HDL-C, eine Rolle bei der Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen spielen (³⁶KHERA et al., 2011;

⁶³REISS et al., 2015). Die Hauptaufgaben des HDL-C ist der Cholesterin Efflux aus der Peripherie zurück zur Leber, welcher durch die CEC quantifizierbar ist. Daneben ist HDL-C ein wichtiger Inhibitor der vaskulären Inflammation, der Thrombozytenaggregation und der LDL-C Oxidation. Für diese Funktionen sorgen Bestandteile des HDL-C, vor allem Apolipoprotein APO-AI und Enzyme, wie Paroxonase-1, Plättchenaktivierender Faktor Acetylhydrolase und Lecithin-Cholesterol Acetyltransferase (³⁸KONTUSH, CHAPMAN, 2006). In der Allgemeinbevölkerung konnte eine Assoziation zwischen veränderter CEC und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden (¹⁰BHATT, ROHATGI, 2016). Bisher existiert noch keine epidemiologische Studienlage zur CEC in chronisch nierenkranken Kohorten, weshalb in der Dissertationsarbeit der Zusammenhang von kardiovaskulären Ereignissen und CEC geprüft werden soll.

3.3 Ultraschallparameter und renale Ereignisse

Neben Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse wurden in der Nephrologie in den letzten Jahren auch zahlreiche Prädiktoren für renale Ereignisse – typischerweise definiert als Progredienz der Nierenerkrankung bis hin zur Dialysepflichtigkeit oder Verdopplung des Plasma-Kreatinins respektive Halbierung der eGFR – postuliert (¹⁴DE SERRES et al., 2012).

Tangri et al. entwickelten die Kidney Failure Risk Equation (KFRE), die sich aus den Prognoseparametern Alter, Geschlecht, Ethnizität, Albuminurie und eGFR zusammensetzt. Die KFRE wird zur Einschätzung der Progression einer CKD verwendet und ist in großen, weltweiten Kohorten validiert (⁷²TANGRI et al., 2011; ⁷⁴TANGRI et al., 2016).

In kleineren Studien wurde angenommen, dass Ultraschallparameter, insbesondere der renale Widerstandsindex („renal resistive index“; RRI), ebenfalls gut zur renalen Prognostik einsetzbar sind (⁶⁸SPATOLA, ANDRULLI, 2016). Bisher wurde diese Annahme nie in einer großen Kohorte geprüft; insbesondere wurde nicht überprüft, ob der RRI über die KFRE hinaus prognostische Informationen erbringt. Einschränkend wurde zudem erkannt, dass der RRI keine nierenspezifischen Struktur- oder Funktionsänderungen bestimmt, sondern systemische vaskuläre

Veränderungen (⁷¹SUGIURA, WADA, 2011). In Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe (²⁴HEINE et al., 2007; ²³GRUN et al., 2012) wurde daher vorgeschlagen, die Widerstandsindizes nicht nur in den Nieren, sondern in einem weiteren intraabdominell parenchymatösen Organ zu bestimmen und die Differenz der Widerstandsindices in Milz und Niere zu errechnen. Wir postulierten, dass der resultierende DI-RISK („difference of resistive indices in spleen and kidney“) besser als der reine RRI nierenspezifische Veränderungen erkennt. Prospektive Daten zur prognostischen Bedeutung des DI-RISK fehlen jedoch bislang.

In einem Exkurs dieser Dissertationsarbeit wird daher zunächst die KFRE als renaler Prognosemarker überprüft. Nachfolgend untersuchten wir, ob die Integration der Ultraschallparameter RRI und DI-RISK in die KFRE gegenüber der alleinigen Verwendung der KFRE eine verbesserte renale Prognose erlaubt.

3.4 Fragestellung der Dissertationsarbeit

Vor diesem Hintergrund untersucht die vorgelegte Dissertationsarbeit in der fortlaufenden CARE FOR HOME („Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2 – 4 Patients – The Fourth Homburg evaluation“) Studie die epidemiologische Wertigkeit der nicht-klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Albuminurie und CEC, für welche anders als für Komponenten der CKD-MBD oder für die chronische Mikroinflammation, bereits Therapiestrategien vorhanden sind (⁵⁵OZASA et al., 2011; ¹⁸FRANCESCHINI et al., 2007; ³⁷KLEIN et al., 1995; ⁴ARAKI et al., 2005; ⁵¹MAVRAKANAS et al., 2014). CARE FOR HOME rekrutiert chronisch nierenkranke Menschen im Stadium G 2 – G 4, welche sich in regelmäßiger nephrologischer Betreuung befinden und nach Studieneinschluss jährlich hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse und renal Ereignisse nachverfolgt werden.

Zunächst wurden der ACR und die eAER als Schätzparameter der 24 h Albuminurie hinsichtlich ihrer Bedeutung als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse verglichen.

Nachfolgend wurde überprüft, inwieweit die CEC als Marker der HDL-C-Funktionalität ein besserer Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen ist, als die Quantifikation des Plasma-HDL-C.

In einem Exkurs werden sonographische Widerstandsindices als nicht-traditionelle Prädiktoren der renalen Prognose von chronisch nierenkranken Menschen untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich der geschätzten Albuminexkretionsrate und dem Albumin Kreatinin Quotienten zur besseren Prädiktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse

Diese Arbeit wurde wie folgt publiziert:

Lucie Bauer, Insa E. Emrich, John W. Pickering, Kathrin Untersteller, Franziska Sandermann, Kyrill S. Rogacev, Sarah Seiler-Mußler, Danilo Fliser, Gunnar H. Heine

Best Albuminuria Measurement to Predict Cardiovascular and Renal Events

Hintergrund: Bei chronisch nierenkranken Menschen ist für die Steuerung der nephroprotektiven Therapie eine Quantifikation der Albuminurie essentiell. Obgleich die 24 h Albuminurie als Referenzstandard betrachtet wird, präferieren aktuelle Leitlinien internationaler Fachgesellschaften aus pragmatischen Gründen im klinischen Alltag eine Untersuchung des Spontanurins mit Bestimmung des ACR (³⁵KDIGO, 2013). Zur Berechnung des ACR wird für jeden Patienten eine tägliche Kreatininausscheidung von 1000 mg angenommen. Das führt dazu, dass individuelle Unterschiede der Kreatininausscheidung keine Beachtung finden. Patienten mit hoher Muskelmasse, zu denen insbesondere Männer, jüngere Menschen und Menschen afroamerikanischer Ethnizität zählen, scheiden deutlich mehr Kreatinin pro Tag aus als Patienten mit geringer Muskelmasse. Folglich wird die Albuminausscheidung, die mittels ACR bestimmt wurde, bei Menschen mit viel Muskelmasse unterschätzt und bei Menschen mit wenig Muskelmasse überschätzt (¹⁷FOTHERINGHAM et al., 2014; ¹ABDELMALEK et al., 2014; ³⁰INKER, 2014).

In rezenten Querschnittsanalysen wurden Formeln untersucht, die mittels Korrektur des ACR für Surrogatmarker der Muskelmasse - Geschlecht, Alter und Ethnizität - eine genauere Abschätzung der eAER erlauben soll, als mit dem ACR alleine (³⁰INKER, 2014). In den Analysen konnte gezeigt werden, dass die eAER eine genauere Abschätzung der gemessenen 24 h Albuminurie ergibt als die alleinige Bestimmung des ACR (¹⁷FOTHERINGHAM et al., 2014; ¹ABDELMALEK et al., 2014). Folglich könnte der ACR im klinischen Alltag durch die eAER ersetzt werden (¹⁷FOTHERINGHAM et al., 2014).

In der CARE FOR HOME Studie sollte erstmals in einer prospektiven Studie überprüft werden, ob die geschätzte Albuminausscheidung auch als Prädiktor kardiovaskulärer und renaler Ereignisse dem ACR überlegen ist.

Methodik: Als fortlaufende prospektive Kohortenstudie rekrutiert die CARE FOR HOME Studie seit 2008 Patienten im Stadium der chronischen Nierenerkrankung G2 – G4 (eGFR 15-89 ml/min/1,73 m² mittels MDRD („modification of diet in renal disease”) Formel (³⁵KDIGO, 2013)).

Alle Patienten befinden sich in regelmäßiger nephrologischer Betreuung im Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg.

Bei allen Patienten erfolgte zu Studienbeginn die Bestimmung der Albuminurie (immunonephelometric BN II / BN assay, Siemens, Marburg, Deutschland) und der Kreatininurie (modifizierte Jaffé Methode, COBAS, Mannheim, Deutschland) aus einer morgendlichen Spontanurinprobe. Mittels standardisiertem Fragebogen wurden vorhandene kardiovaskuläre Risikofaktoren, Co-Morbiditäten und die aktuelle Medikation erfasst.

Die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie der Endpunkte, folgt der Beschreibung im Anhang.

Der dimensionslose ACR wurde als Quotient von Albuminurie und Kreatininurie bestimmt. Die eAER wurde durch Multiplikation des ACR mit der geschätzten Kreatininausscheidung („estimated creatinine excretion rate“; eCER) bestimmt, die zunächst mit der folgenden Formel berechnet wurde (¹⁷FOTHERINGHAM et al., 2014):

eCER_{Ellam}(mg/d):

$1413,9 + (23,2 \times \text{Alter}) - (0,3 \times \text{Alter}^2)$ für männliche Afroamerikaner

$1148,6 + (15,6 \times \text{Alter}) - (0,3 \times \text{Alter}^2)$ für weibliche Afroamerikaner

$1307,3 + (23,1 \times \text{Alter}) - (0,3 \times \text{Alter}^2)$ für männliche Kaukasier

$1051,3 + (5,3 \times \text{Alter}) - (0,1 \times \text{Alter}^2)$ für weibliche Kaukasier

Unsere Auswertung fokussierte auf die Ellam Formel, da für die Berechnung keine Kenntnis des Körpergewichts benötigt wird, so dass eine automatische Berechnung im Labor möglich ist, da dem Labor in aller Regel Alter und Geschlecht, nicht jedoch das aktuelle Körpergewicht, übermittelt werden. Ergänzend erfolgte eine Bestimmung der eAER mit der Ix (³¹IX et al., 2011) und der Walser (⁷⁹WALSER, 1987) Formel, die jeweils das Körpergewicht zur Berechnung benötigen.

eCER_{Ix} (mg/d):

$$879,89 + (12,51 \times \text{Gewicht [kg]}) - (6,19 \times \text{Alter}) + 34,51 \text{ (für Afroamerikaner)} \\ - 379,42 \text{ (für Frauen)}$$

eCER_{Walser} (mg/d):

$$\text{für Männer: } (28,2 - 0,172 \times \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}$$

$$\text{für Frauen: } (21,9 - 0,115 \times \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}$$

Die Einteilung in Albuminuriekategorien folgte den KDIGO Empfehlungen (A1: < 30 mg; A2: 30-300 mg; A3: > 300 mg).

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben; kontinuierliche nicht normalverteilte Variablen als Median (Interquartilsabstand, IQR) und kategoriale Variablen als Anzahl (prozentualer Anteil der Gesamtgruppe). Der Vergleich von kategorialen Variablen erfolgte durch den Exakten Test nach Fisher. Die kontinuierlichen normalverteilten Variablen wurden mittels Student-t-Test verglichen, die kontinuierlichen nicht normalverteilten Parameter mittels Mann-Whitney-U-Test.

Um die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch den ACR und die eAER zu bestimmen, berechneten wir zunächst die AUC („area under the receiver operator characteristic curve“) für alle Patienten, bei denen komplette Informationen über das Auftreten oder Nicht-Auftreten des kardiovaskulären Endpunktes innerhalb der ersten drei Jahre nach Studieneinschluss bekannt waren. Weiterhin bestimmten wir mittels univariater Cox-Regressionsanalyse (nach Logarithmierung von ACR und eAER zur Basis 10) für beide Variablen die Hazard Ratios (HRs) für das Auftreten des kardiovaskulären Endpunktes während der kompletten Nachbeobachtung.

Schließlich erfolgte eine Reklassifizierungsanalyse durch Berechnung des „net reclassification improvement“ (NRI) Index (⁵⁷PENCINA et al., 2008; ⁶⁰PICKERING, ENDRE, 2012). Der NRI Index für Patienten mit und ohne Ereignis wurde separat aufgeführt, da die Aussagekräftigkeit des Gesamt-NRI-Index fraglich ist (⁴¹LEENING et al., 2014).

Ergebnisse: In die aktuelle Analyse wurden 443 Patienten mit kompletten drei Jahres Follow-Up eingeschlossen.

Kardiovaskuläre Ereignisse („cardiovascular event death censored“; CVE-D):

In diesem Zeitraum erlitten insgesamt 85 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis. 13 dieser 85 Patienten wurden mittels eAER gegenüber der ACR in eine weiter fortgeschrittene Albuminuriekategorie, ein Patient in eine weniger weit fortgeschrittene Albuminuriekategorie reklassifiziert (NRI_{event} : 14,1 % (CI: 5,8 % – 22,4 %)). Bei den übrigen 71 Teilnehmern erfolgte keine Reklassifizierung.

Bei 358 Patienten mit ereignisfreiem Überleben wurden mittels eAER 17 Patienten in weiter fortgeschrittene und zwei Patienten in weniger weit fortgeschrittene Albuminuriekategorien reklassifiziert ($NRI_{\text{no event}}$ von -4,2 % (CI: -8,5 % – -1,8%). Bei 339 Patienten erfolgte keine Reklassifizierung.

Renale Ereignisse: Bei 60 Patienten mit renalem Ereignis wurden 5 in eine weiter fortgeschrittene Albuminuriekategorie und einer in eine weniger weit fortgeschrittene Kategorie reklassifiziert. Bei 54 Teilnehmern erfolgte keine Reklassifizierung. 383 Patienten hatten ein ereignisfreies Überleben. 25 dieser 383 Patienten wurden in eine weiter fortgeschrittene Albuminuriekategorie klassifiziert, zwei in eine weniger weit fortgeschrittene Kategorie und 356 behielten ihre Kategorie bei. Daraus errechnete sich ein NRI_{event} von 6,7 % (CI: -1,2 % – 14,5 %), und $NRI_{\text{no event}}$ von -6,0 % (CI: -10,6 % – 3,4 %).

Tabelle 1: Reklassifikationsmatrix für kardiovaskuläre Ereignisse

		Ereignisse (n = 85)			Keine Ereignisse (n = 358)		
		eAER			eAER		
		A1	A2	A3	A1	A2	A3
ACR	A1	22 (25,9 %)	10 (11,8 %)	0	171 (47,8 %)	8 (2,2 %)	0
	A2	0	28 (32,9 %)	3 (3,5 %)	2 (0,6 %)	101 (28,2 %)	9 (2,5 %)
	A3	0	1 (1,2 %)	21 (24,7 %)	0	0	67 (18,7 %)
		NRI_{event} = 14,1 % (5,8 % – 22,4 %)			NRI_{no event} = - 4,2 % (-8,5 % – -1,8 %)		

eAER = geschätzte Albuminexkretionsrate („estimated albumin excretion rate“); ACR = Albumin Kreatinin Quotienten („albumin to creatinine ratio“); Albuminuriekategorien A1: < 30; A2: 30-300; A3: > 300 mg/g Kreatinin. 95% Konfidenzintervall („confidence interval“; CI) in Klammern.

Tabelle 2: Reklassifikationsmatrix für renale Ereignisse

		Ereignisse (n = 60)			Keine Ereignisse (n = 383)		
		eAER			eAER		
		A1	A2	A3	A1	A2	A3
ACR	A1	10 (16,7 %)	3 (5,0 %)	0	183 (47,8 %)	15 (3,9 %)	0
	A2	0	20 (33,3 %)	2 (3,3 %)	2 (0,5 %)	109 (28,5 %)	10 (2,6 %)
	A3	0	1 (1,7 %)	24 (40,0 %)	0	0	64 (16,7 %)
		NRI_{event} = 6,7 % (-1,2 % – 14,5 %)			NRI_{no event} = - 6,0 % (-10,6 % – 3,4 %)		

eAER = geschätzte Albuminexkretionsrate („estimated albumin excretion rate“); ACR = Albumin Kreatinin Quotienten („albumin to creatinine ratio“); Albuminuriekategorien A1: < 30; A2: 30-300; A3: > 300 mg/g Kreatinin. 95% Konfidenzintervall („confidence interval“; CI) in Klammern.

Die Ix und Walser Formel lieferten vergleichbare Ergebnisse wie die Ellam Formel. Die univariate Cox-Regressionsanalyse zur Prädiktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse ergab hingegen ähnliche Hazard Ratios für den ACR und die eAER.

Tabelle 3: HRs und AUCs für kardiovaskuläre und renale Ereignisse

		ACR	eAER
Kardiovaskuläre Ereignisse	HR	1,49 (1,23 – 1,80)	1,46 (1,21 – 1,75)
	AUC	0,60 (0,53 – 0,66)	0,59 (0,53 – 0,65)
Renale Ereignisse	HR	2,33 (1,89 – 2,87)	2,25 (1,83 – 2,76)
	AUC	0,71 (0,64 – 0,78)	0,71 (0,64 – 0,78)

HR = Hazard Ratio (Zunahme pro Einheit in log [zur Basis 10] ACR and eAER) jeweils in einer univariaten Cox-Regressionanalyse; AUC = „area under the receiver operator characteristic curve“; ACR = Albumin Kreatinin Quotienten („albumin to creatinine ratio“); eAER = geschätzte Albuminexkretionsrate („estimated albumin excretion rate“).

Diskussion: Die Albuminurie ist für die Prognose und Therapieplanung chronisch nierenkranker Menschen von großer Bedeutung und hat beispielsweise Einfluss auf den Zielwert der Blutdruckeinstellung (¹⁹GANSEVOORT et al., 2013; ⁴⁸MANCIA et al., 2013). Die Verwendung der eAER anstelle des ACR könnte den Anteil an Patienten erhöhen, die von einer strengeren Blutdruckeinstellung mit niedrigerem Zielwert profitieren. Analysen der MDRD („Modification of Diet in Renal Disease“) (⁵⁹PETERSON et al., 1995) und AASK („The African American Study of Kidney Disease and Hypertension“) (³APPEL et al., 2010) Studien konnten zeigen, dass sich niedrigere Ziel-Blutdruckwerte positiv auf die Prognose von Patienten mit einer hohen Albuminurie bei Studieneinschluss auswirken.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Abschätzung der eAER mittels Alter und Ethnizität aus dem Spontanurin durch die Ellam Formel der alleinigen Bestimmung des ACR als Prognosefaktor für kardiovaskuläre, aber nicht für renale Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen überlegen ist. Der NRI_{event} für Patienten mit

kardiovaskulärem Ereignis beträgt 14,1 % und der $NRI_{no\ event}$ -4,2 % für Patienten ohne kardiovaskulärem Ereignis. Da der NRI_{event} deutlich im positiven Bereich liegt und der $NRI_{no\ event}$ nur gering negativ ausfällt, erscheint die mittels Ellam Formal abgeschätzte eAER dem ACR in Bezug auf kardiovaskuläre Prognostik überlegen. Wohingegen kein prognostischer Vorteil für den renalen Endpunkt zu sehen ist, da der NRI_{event} mit 6,7 % zwar positiv ausfällt, der $NRI_{no\ event}$ mit -6,0 % fast genauso negativ ist.

In den Überlebenszeitanalysen konnten wir keinen prognostischen Vorteil der Klassifizierung mittels eAER im Vergleich zum ACR zeigen. Allerdings erscheinen uns die Ergebnisse der NRI Analysen von größerer Relevanz als die Cox-Regressionsanalysen, da die Empfehlungen der Leitlinien auf Albuminuriekategorien basieren (³⁵KDIGO, 2013; ⁴⁷MANCIA et al., 2013; ²AGARWAL, 2013; ⁴⁵LEVIN, STEVENS, 2014), worauf die NRI Analyse gründet.

4.3 Cholesterin Efflux Kapazität im Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen bei chronisch nierenkranken Menschen

Diese Arbeit wurde wie folgt publiziert:

Lucie Bauer, Sabine Kern, Kyrill S. Rogacev, Insa E. Emrich, Adam Zawada, Danilo Fliser, Akos Heinemann, Gunnar H. Heine, und Gunther Marsche

HDL Cholesterol Efflux Capacity and Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease

Hintergrund: Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung eignen sich HDL-C Spiegel nicht zur kardiovaskulären Prädiktion bei Patienten mit CKD (⁷⁷TONELLI et al., 2013). Eine mögliche Ursache hierfür konnte in experimentellen Arbeiten gefunden werden, die zeigen, dass die HDL-C Funktionalität bei Patienten mit CKD verändert ist und HDL-C nicht mehr vasoprotektiv, sondern vielmehr gefäßschädigend wirkt (⁶⁹SPEER et al., 2013). Eine Möglichkeit, die HDL-C Funktionalität zu bestimmen, bietet die Quantifizierung der HDL-C Fähigkeit, den reversen Cholesterintransport zur Aufnahme von Cholesterin aus lipidbeladenen Makrophagen zu fördern, welche als CEC bezeichnet wird (¹⁰BHATT, ROHATGI, 2016). Vor kurzem publizierte klinischen Studien entdeckten eine starke Korrelation zwischen Prävalenz (³⁶KHERA et al., 2011) und Inzidenz (⁶⁵ROHATGI et al., 2014; ⁶⁷SALEHEEN et al., 2015) kardiovaskulärer Erkrankungen und der CEC. Diese Korrelation ist unabhängig von HDL-C Plasmaspiegeln. Es existierten jedoch bisher noch keine publizierten Studienergebnisse zur CEC in chronisch nierenkranken Kohorten. In der folgenden Arbeit überprüfen wir die Hypothese, dass eine verminderte CEC auch bei chronisch nierenkranken Patienten ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist.

Methodik: In dieser Analyse der prospektiven CARE FOR HOME Studie wurden 526 Patienten im Stadium der chronischen Nierenerkrankung G2 – G4 (eGFR 15-89 ml/min/1,73 m²) untersucht.

Die CEC wurde mittels Aufnahmekapazität von radioaktiv markiertem Cholesterin aus J774 Makrophagen in apoB-armes Serum bestimmt.

Der primäre Endpunkt wurde als atherosklerotisches kardiovaskuläres Ereignis oder Tod jedweder Genese definiert („cardiovascular event death censored“; CVE-D). Als sekundären Endpunkt wurden kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Sterblichkeit unter Ausschluss nicht-kardiovaskulärer Todesfälle analysiert („cardiovascular event“; CVE). Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterie, sowie der Endpunkte, findet sich im Anhang.

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben und kategoriale Variablen als Anzahl (prozentualer Anteil der Gesamtgruppe). Kategoriale Variablen wurden mittels Exaktem Test nach Fisher verglichen, kontinuierliche Variablen mittels Student-t-Test für unabhängige Variablen. Korrelationskoeffizienten zwischen kontinuierlichen Variablen wurden nach Pearson bestimmt.

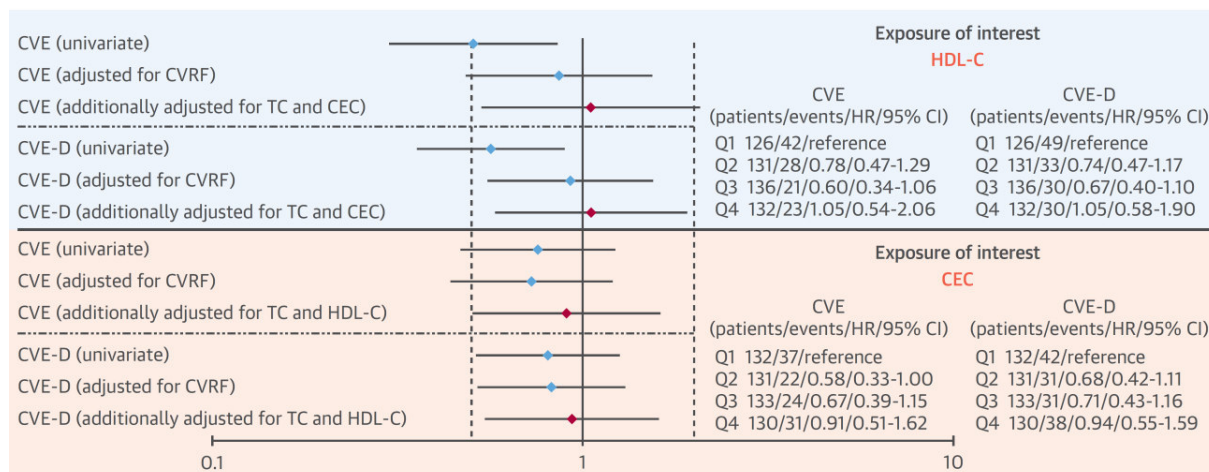
Für die prospektiven Analysen erfolgte zunächst eine Kaplan-Meier Analyse mit nachfolgendem Log-rank Test, und anschließenden univariaten und multivariaten Cox-Regressionanalysen, nach Stratifizierung der Patienten in Quartile gemäß ihrer CEC und ihres Plasma HDL-C.

Ergebnisse: Die mittlere CEC betrug $12,2 \pm 2,4$ %. Der Intraassay-Variationskoeffizient wurde mit 7,3 % bestimmt; der Interassay-Variationskoeffizient mit 6,9 %. Die Patienten waren im Mittel 65 ± 12 Jahre alt, 41 % der Teilnehmer waren weiblich und die mittlere eGFR betrug 46 ± 16 ml/min/1,73 m². 52 % der Patienten waren unter Statintherapie; Gesamtcholesterin, LDL-C und HDL-C betrugen 192 ± 43 , 114 ± 36 und 52 ± 17 mg/dl.

In der durchgeführten Korrelationsanalyse war die CEC signifikant mit HDL-C ($r = 0,497$; $p < 0,001$) und Apolipoprotein A-I ($r = 0,563$; $p < 0,001$) assoziiert. Die CEC war bei Frauen ($12,6 \pm 2,3$ %) höher als bei Männern ($12,0 \pm 2,4$ %; $p = 0,002$) und niedriger bei Patienten mit Diabetes mellitus ($11,9 \pm 2,4$ %) als bei Patienten ohne ($12,5 \pm 2,3$ %; $p = 0,011$), unterschied sich jedoch nicht bei Patienten mit ($12,0 \pm 2,5$ %) oder ohne ($12,4 \pm 2,3$ %; $p = 0,122$) kardiovaskuläre Vorerkrankung bei Studieneinschluss.

142 Patienten erlitten in einer Nachverfolgungszeit von $4,6 \pm 2,0$ Jahre den primären Endpunkt; 114 Patienten erlitten den sekundären Endpunkt. Die Patienten mit Ereignis waren älter, hatten häufiger Diabetes mellitus und eine niedrigere eGFR. Die CEC-Quartile waren weder in der durchgeführte Kaplan-Meier Analyse (log-rank $p = 0,267$ [CVE-D]; $p = 0,100$ [CVE]) noch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. HDL-C war in einer univariaten Analyse mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert, in einer multivariaten Analyse jedoch nicht.

Abbildung 1: HDL-C und CEC Cox-Regressionsmodelle jeweils für CVE und CVE-D



Zur Berechnung der HRs (Hazard Ratios) und 95% Konfidenzintervalle („confidence interval“; CI) mittels Cox Proportional Hazard Modellen wurden, jeweils für HDL-C oder CEC, die vierte (höchsten) Quartile (Q4) mit der ersten (niedrigsten) Quartile (Q1) verglichen. Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren („cardiovascular risk factors“; CVRF) zählen Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, mittlerer Blutdruck, Raucherstatus, eGFR und log Albuminurie. Für jede Quartile sind die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Patienten mit Ereignis, die vollständig korrigierten HRs und die jeweiligen CIs angegeben. CVE = cardiovascular event (kardiovaskuläre Ereignis unter Ausschluss nicht-kardiovaskulärer Todesfälle); CVE-D = cardiovascular event death censored (kardiovaskuläres Ereignis und/oder Tod jedweder Genese); TC = Gesamt-Cholesterin („total cholesterol“).

Diskussion: Zewinger et al. und Moradi et al. konnten in klinischen Studien zeigen, dass HDL-C Plasmaspiegel nicht mit kardiovaskulären Ereignissen und kardiovaskulärer Sterblichkeit bei Patienten mit CKD assoziiert sind (⁸⁴ZEWINGER et al., 2014; ⁵²MORADI et al., 2014). Darüber hinaus konnte experimentell gezeigt werden, dass HDL-C bei chronisch nierenkranken Patienten ein pro-inflammatorischer Partikel mit veränderter Zusammensetzung und Funktion wird,

insbesondere mit einer verminderten CEC, sowie einer Verminderung weiterer anti-inflammatorischer und vasoprotektiver Eigenschaften (⁶⁹SPEER et al., 2013; ²⁸HOLZER et al., 2011). In der Allgemeinbevölkerung wurde eine starke inverse Assoziation zwischen der CEC und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen beobachtet, welche auch nach Korrektur für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen bleibt. Deshalb wollten wir in der CARE FOR HOME Kohorte die Hypothese überprüfen, ob auch bei Patienten mit CKD eine niedrige CEC kardiovaskuläre Ereignisse prädiziert. Zunächst konnten wir in unseren Analysen bestätigen, dass HDL-C kein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. Überraschenderweise konnten wir jedoch zeigen, dass die CEC ebenfalls kein prognostischer Marker für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit CKD ist. Schon die univariate Analyse zeigte keine Assoziation zwischen der CEC und einem verminderten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, sowohl für den primären (CVE-D), als auch den sekundären Endpunkt (CVE). Unsere Ergebnisse wurden in einer nachfolgenden Analyse der 4D Kohorte bestätigt (³⁹KOPECKY et al., 2016). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das hohe kardiovaskuläre Risiko chronisch nierenkranker Menschen durch multiple metabolische und endokrinologische Veränderungen bedingt ist, die unabhängig von der CEC bestehen. Des Weiteren gilt zu beachten, dass der verwendete Assay zur Messung der CEC nur einen Teil des gesamten Cholesterin Efflux Metabolismus erfasst (⁶⁶ROHATGI, 2015). Zusammenfassend, konnten wir die Ergebnisse der Allgemeinbevölkerung nicht bei chronisch nierenkranken Menschen bestätigen; die CEC ist kein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit CKD. Zukünftig sollte untersucht werden, ob andere antiinflammatorische oder vasoprotektive Eigenschaften des HDL-C mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind (⁵⁰MARSCHE et al., 2013).

4.5 Integration von Ultraschallparametern in die Kidney Failure Risk Equation

Diese Arbeit wurde wie folgt publiziert:

Claudia S. Lennartz, John William Pickering, Sarah Seiler-Mußler, Lucie Bauer, Kathrin Untersteller, Insa E. Emrich, Adam M. Zawada, Jörg Radermacher, Navdeep Tangri, Danilo Fliser, Gunnar H. Heine

External Validation of the Kidney Failure Risk Equation and Re-Calibration with Addition of Ultrasound Parameters

Hintergrund: Neben dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist die Progression der chronischen Nierenerkrankung zur Dialysepflicht von zentraler prognostischer Bedeutung für Patienten mit CKD. Die meisten chronisch nierenkranken Patienten befinden sich im Stadium einer milden bis moderaten Einschränkung der Nierenfunktion, nur relativ wenige Patienten benötigen eine Nierenersatztherapie (⁷ASTOR et al., 2011). Die Progression einer CKD ist individuell sehr unterschiedlich; bei einigen Patienten mit milder bis moderater CKD verschlechtert sich die Nierenfunktion rapide, andere haben zwar eine eingeschränkte Nierenfunktion, die aber über Jahre keine Progredienz zeigt (³⁵KDIGO, 2013). Die aktuellen KDIGO Leitlinien schlagen vor, Patienten mit hohem Risiko für eine Progression der CKD zu identifizieren, da diese spezifisch von einer intensiven Prävention und Therapie profitieren können (³⁵KDIGO, 2013).

Es wurden diverse Modelle zur Prädiktion der Progression einer CKD publiziert (⁷³TANGRI et al., 2013; ⁶⁴RIGATTO et al., 2012). In Übersichtsarbeiten konnte jedoch gezeigt werden, dass nur zwei Modelle für den klinischen Alltag von Relevanz sind: ein Model von Johnson et al. und die Kidney Failure Risk Equation (KFRE) (³⁴JOHNSON et al., 2008; ⁷²TANGRI et al., 2011). Nichtsdestotrotz werden diese Modelle zu unpräzise kritisiert, weshalb sie sich nicht routinemäßig im klinischen Alltag durchsetzen konnten.

Vor diesem Hintergrund erscheint relevant, dass duplexsonographische Ultraschallparameter, insbesondere der RRI, als Prädiktoren der Progression einer CKD vorgeschlagen wurden (⁶⁸SPATOLA, ANDRULLI, 2016). Bisher konnte in

kleineren Studien gezeigt werden, dass sich der RRI zur renalen Prognostik einsetzen lässt (⁷¹SUGIURA, WADA, 2011; ⁵⁶PAROLINI et al., 2009; ⁶¹RADERMACHER et al., 2002; ⁵⁸PETERSEN et al., 1997; ¹¹BIGE et al., 2012; ⁵³NOSADINI et al., 2006; ⁵⁴OKURA et al., 2010; ²⁹IKEE et al., 2005; ⁷⁰SUGIURA, WADA, 2009), allerdings wurde dies noch nicht in einer größeren Kohorte bestätigt; zudem wurden RRI als Prädiktoren bislang nicht mit etablierten Modellen, wie der KFRE, zur Prädiktion der Progression einer CKD verglichen. Dies erscheint relevant, weil der RRI weniger nierenspezifische Struktur- oder Funktionsänderungen als systemische vaskuläre Veränderungen erfasst (⁷¹SUGIURA, WADA, 2011). In unsere Arbeitsgruppe wurde deshalb vorgeschlagen, gleichzeitig die Widerstandsindices in der Niere und in einem weiteren intraabdominellen Organ wie der Milz zu bestimmen, um durch Subtraktion der lienalen von den renalen Widerstandsindices die sogenannte DI-RISK („difference of resistive indices in spleen and kidney“) zu erhalten. Wir postulierten, dass eine solche Korrektur der renalen Widerstandsindices für systemische Einflussfaktoren erlaubt, organspezifischer renale Veränderungen zu erfassen (²⁴HEINE et al., 2007; ²³GRUN et al., 2012). Bislang existieren jedoch noch keine prospektiven Daten zur prognostischen Relevanz der DI-RISK.

In der CARE FOR HOME Kohorte und einer externen Validierungskohorte wollten wir zunächst die KFRE als etablierten renalen Risikoscore überprüfen. Nachfolgend untersuchten wir, inwieweit die Ultraschallparameter RRI und DI-RISK Vorhersagemarker für renale Ereignisse sind und ob ihre Integration in die KFRE zu einer verbesserten Prädiktion der Progression einer CKD beiträgt.

Methodik: Es wurden zwei Kohorten mit chronisch nierenkranken Menschen analysiert; CARE FOR HOME als interne Validierungskohorte und eine Kohorte, die in der Medizinischen Hochschule Hannover rekrutiert wurde (im Folgenden „Hannover Kohorte“), als externe Validierungskohorte. In beiden Kohorten wurde das Erreichen einer terminalen Nierenerkrankung („end stage renal disease“; ESRD) als Endpunkt gewertet. Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien der CARE FOR HOME Kohorte findet sich im Anhang.

In die Hannover Kohorte wurden zwischen Juni 1995 und September 1999 Patienten mit folgenden Kriterien eingeschlossen:

- Kreatinin-Clearance von 75% des Normwerts für das jeweilige Geschlecht und Alter oder weniger
- Proteinurie ≥ 150 mg/d und/oder Bluthochdruck
- oder eine anderweitig bestehende CKD.

Alle Patienten mit Nierenarterienstenose wurden ausgeschlossen.

In der CARE FOR HOME Kohorte wurde zunächst die KFRE (Model 3 in der Originalpublikation (⁴²LENNARTZ et al., 2016)) validiert. Zur Kalkulation wurden Alter, eGFR, Geschlecht und die ACR benötigt.

$$\begin{aligned}\text{KFRE Index} = & (\text{eGFR}/5) * \ln(0,57) + (\text{Alter}/10) * \ln(0,80) \\ & + \text{Geschlecht [= 1 bei Männern, 0 bei Frauen]} * \ln(1,26) \\ & + \ln(\text{ACR}) * \ln(1,60)\end{aligned}$$

Ln entspricht dem natürlichen Logarithmus.

Die Proteinurie in der CARE FOR HOME Kohorte wurde aus einer morgendlichen Spontanurinprobe bestimmt. Die sonographischen Parameter wurden mit einem Sequoia C512 Ultraschallgerät (Ultraschallkopf 4V1; 1–4 MHz, Acuson; Thousand Oaks, USA) gemessen. Die sonographischen Untersuchungen fanden unter Betreuung eines Nephrologen mit langjähriger Erfahrung statt. Die renalen RI wurden in drei Interlobulararterien entlang der Mark-Rinden-Grenze dopplersonographisch gemessen und daraus wurden die Mittelwerte berechnet. Die Milz-RI wurden in den Segmentarterien der Arteria splenica an ihrer Eintrittsstelle in das Parenchym dopplersonographisch bestimmt.

Die Widerstandsindices wurden wie folgt berechnet:

$$\text{RI} = (1 - [\text{Maximum enddiastolische Geschwindigkeit} / \text{Maximum systolische Geschwindigkeit}]) * 100$$

Die DI-RISK wurde wie folgt berechnet:

$$\text{DI-RISK} = \text{Mittlerer Nieren-RI} - \text{Mittlerer Milz-RI}$$

RRI und DI-RISK wurden nicht bei Patienten mit Vorhofflimmern, mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder beidseitiger Hydronephrose Grad II oder höher bestimmt. Weiterhin wurden Patienten mit stattgehabter Splenektomie, sonographischen Zeichen einer portalen Hypertension (Splenomegalie und/oder Verbreiterung der Pfortader) oder einer hämodynamisch relevanten Stenose des Truncus coeliacus (systolische Spitzengeschwindigkeit ≥ 2 m/s) von der DI-RISK Berechnung ausgeschlossen.

In der Hannover Kohorte wurde die Proteinurie im 24 h Sammelurin gemessen, die in eine ACR konvertiert wurde (¹⁰BHATT, ROHATGI, 2016). Die Ultraschallparameter wurden mit einem Ultramark 9 High Definition Imaging Ultraschallgerät (C 2–4 MHz Schallkopf oder P 2–3 sector multifrequenz Schallkopf mit einer 2,5 MHz Dopplerfrequenz; Advanced Technology Laboratories, Bothell, USA) gemessen. Die RRI wurden in oberen, mittleren und unteren Nierenpol mit der oben aufgeführten Formel berechnet, und der mittlere RRI aus vier bis sechs Messungen bestimmt.

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben und kategoriale Variablen als Anzahl (prozentualer Anteil der Gesamtgruppe).

Zur Validierung der KFRE in der CARE FOR HOME Kohorte verwendeten wir zunächst die C-Statistik und R^2 (Cox & Snell) zur Quantifizierung der Diskrimination. Mittels Cox-Regressionsmodelle wurden zwei neue Modelle geschaffen, die die Variablen der KFRE (Alter, Geschlecht, eGFR, Albuminurie) einerseits mit dem RRI (Modell KFRE + RRI) und andererseits mit der DI-RISK (Modell KFRE + DI-RISK) kombiniert. Die Verbesserung der prognostischen Aussagekraft durch Hinzufügen des RRI oder der DI-RISK zur KFRE wurde mit dem Likelihood-Quotienten-Test erfasst. Unter Fokussierung auf renale Ereignisse innerhalb der ersten drei Jahre nach Studieneinschluss wurde zudem die Verbesserung der prognostischen Aussagekraft durch Unterschiede in der C-Statistik und durch die „integrated discrimination improvement“ (IDI) Indices für Patienten mit (IDI_{ESRD}) und ohne ESRD (IDI_{No ESRD}) während der Nachbeobachtung berechnet.

Ergebnisse: In der aktuellen Analyse der CARE FOR HOME Kohorte wurden 444 Patienten eingeschlossen. Allerdings erhielten davon 9,2 % (n = 41) keine RRI- und

16,7 % (n = 74) keine DI-RISK Messung. Folglich wurde die KFRE bei 403 Patienten (KFRE + RRI) mit RRI Messung und bei 370 Patienten (KFRE + DI-RISK) mit DI-RISK Messung validiert. In die Hannover Kohorte wurden insgesamt 162 Patienten eingeschlossen. Im Mittel wurden die Patienten der CARE FOR HOME Kohorte $4,4 \pm 1,6$ Jahre nachverfolgt. In diesem Zeitraum erlitten 52 Patienten mit RRI Messung bei Einschluss ein ESRD. Die Patienten, die den Endpunkt erreichten, hatten vermehrt Diabetes mellitus, waren häufiger männlich, hatten eine weiter fortgeschrittene CKD bei Einschluss und höhere systolische Blutdruckwerte. Des Weiteren hatten sie höhere RRI als Patienten, die kein ESRD erlangten.

Von 162 Patienten aus der Hannover Kohorte erlitten 23 eine ESRD in einer mittleren Nachverfolgungszeit von $2,8 \pm 1,4$ Jahren.

Die KFRE prognostizierte ein ESRD in der CARE FOR HOME Kohorte mit einer C-Statistik von 0,91 (0,83 – 1,00). Die C-Statistik zeigt als Diskriminationsmarker im Modell KFRE + RRI (0,92 (0,89 – 0,96)) keine relevante Veränderung gegenüber dem KFRE Modell.

Das KFRE + DI-RISK Modell verbesserte die Vorhersagekraft der KFRE nicht. Es ergab sich insbesondere keinerlei Unterschied in der C-Statistik zwischen dem KFRE + DI-RISK Modell (0,92 (0,83 – 1,00)) und dem KFRE Modell (0,91 (0,83 – 0,99)). Daher wurden keine weiteren Analysen zum KFRE + DI-RISK Modell durchgeführt und alle weiteren Berechnungen beziehen sich auf das KFRE + RRI Modell.

Die Analysen zeigen, dass das KFRE + RRI Modell eine deutlich bessere Gesamt-Spezifität (integrierte 1-Spezifität des neuen Modells von 0,06; Idealwert 0) als Gesamt-Sensitivität (integrierte Sensitivität von 0,36; Idealwert 0) besitzt. Das neue Modell verbesserte jedoch weder die Gesamt-Sensitivität ($IDI_{No\ ESRD} = 0,05$ [95% CI 0,00 – 0,10]) noch die Gesamt-Spezifität ($IDI_{ESRD} = 0,00$ [95% CI 0,00 – 0,01]). Ebenso ergab sich kein Unterschied in der C-Statistik der Modelle (KFRE = 0,91 (0,83 – 0,99); KFRE + RRI = 0,91 (0,83 – 1,00); $p = 0,18$).

Diskussion: Ultraschallparameter als Prädiktoren der Progression einer CKD sind potentiell von besonderer Bedeutung, da sie im klinischen Alltag kostengünstig und nicht-invasiv erhoben werden können. Einige Publikationen zeigen, dass Ultraschallparameter Prädiktoren für die Progression einer CKD bis zum ESRD sind

(⁶²RADERMACHER et al., 2003; ⁷¹SUGIURA, WADA, 2011; ⁵⁶PAROLINI et al., 2009). Unter den verschiedenen Ultraschallparametern ist besonders der RRI von Interesse, da kleinere Studien eine gute Vorhersage renaler Ereignissen suggerieren (⁷¹SUGIURA, WADA, 2011; ⁵⁶PAROLINI et al., 2009; ⁶¹RADERMACHER et al., 2002; ⁵⁸PETERSEN et al., 1997; ¹¹BIGE et al., 2012; ⁵³NOSADINI et al., 2006; ⁵⁴OKURA et al., 2010; ²⁹IKEE et al., 2005; ⁷⁰SUGIURA, WADA, 2009). Der RRI jedoch ist in Querschnittsanalysen eher mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Markern systemischer Arteriosklerose assoziiert. Daher postulieren wir, dass die zusätzliche Messung von Widerstandindices in der Milz und eine nachfolgende Subtraktion des lienalen vom renalen RI erlaubt, extrarenale Komponenten des RRI zu eliminieren und somit einen nierenspezifischen duplexsonographischen Parameter zu erhalten.

Querschnittsanalysen bei gesunden Probanden und präliminäre Analysen der CARE FOR HOME Kohorte stützen diese Hypothese, dass die DI-RISK mit der renalen Funktion assoziiert ist, nicht aber mit Markern extrarenaler vaskulärer Veränderungen (²³GRUN et al., 2012).

In der aktuellen Auswertung konnten wir zunächst bestätigen, dass die KFRE ein guter Prädiktor des ESRD chronisch nierenkranken Patienten ist. Weiterhin konnten wir zeigen, dass eine Integration der RRI in die KFRE formal eine verbesserte Vorhersagegenauigkeit für renale Ereignisse ermöglicht. Allerdings war die statistische Diskrimination nicht ausreichend, um eine routinemäßige Bestimmung von Ultraschallparameter zur Prädiktion renaler Ereignisse bei CKD Patienten zu befürworten.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Als eine der häufigsten Erkrankungen weltweit (³³JHA et al., 2013) ist die chronische Nierenerkrankung von enormer klinischer und ökonomischer Bedeutung (³³JHA et al., 2013; ⁴³LEVEY et al., 2003). Nachdem in westlichen Industrienationen mittels Dialysetherapie und Transplantation effektive Nierenersatzverfahren unlimited zur Verfügung stehen und somit ein Überleben auch mit ESRD möglich geworden ist, hat für chronisch nierenkranke Patienten die extrarenale Komorbidität inzwischen eine zentrale prognostische Bedeutung erhalten (³²JESKY et al., 2013). So zählen Patienten mit CKD zu den kardiovaskulären Hoch-Risikopatienten, da sie im Verlauf ihrer Erkrankung eine massiv erhöhte Wahrscheinlichkeit aufweisen, nicht-fatale und fatale kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden (¹⁹GANSEVOORT et al., 2013; ²¹GO et al., 2004; ²⁶HERZOG et al., 2011).

Unter dem Aspekt der Primär- und Sekundärprophylaxe ist die Suche nach Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse von großer Wichtigkeit, insbesondere um eine optimierte und individualisierte Prävention und Therapie mit dem Ziel zu ermöglichen, die kardiovaskuläre Mortalität chronisch nierenkranker Menschen zu senken.

Da klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren alleine keine ausreichende Prädiktion bei chronisch nierenkranken Menschen erlauben, erfolgte in den letzten Jahren eine vermehrte Fokussierung auf nicht-klassische Risikofaktoren, welche nierenspezifische Parameter – insbesondere die eGFR und die Albuminurie – und nicht-nierenspezifische Parameter – wie neue Parameter des Cholesterinstoffwechsels – umfassen.

Vor diesem Hintergrund konnten wir zunächst erkennen, dass neue Formeln zur Abschätzung der 24 h Albuminurie aus dem Spontanurin eine verbesserte Prädiktion für kardiovaskuläre, jedoch nicht für renale Ereignisse, bei Patienten mit CKD erlauben. Dies beruht am ehesten auf der Tatsache, dass die individuelle Muskelmasse in den neuen Formeln berücksichtigt wird, wodurch die erwartete Kreatininurie als essentieller Bestandteil aller Schätzformeln individuell berechnet werden kann. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass zukünftig anstelle des

ACR die eAER zur Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Patienten verwendet werden sollte.

Umgekehrt mussten wir die Hypothese, dass die CEC eine genauere Prognoseabschätzung des kardiovaskulären Risikos von Patienten mit CKD als traditionelle Marker des Cholesterinstoffwechsels wie HDL-C erlaubt, verwerfen. Diese Ergebnisse stehen in deutlicher Diskrepanz zu Ergebnissen der Allgemeinbevölkerung und zeigen erneut auf, dass die Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen zwischen nierengesunden und nierenkranken Menschen deutlich differiert. Dieses Beispiel illustriert, dass vielversprechende Prädiktoren der Allgemeinbevölkerung auf Grund CKD-spezifischer metabolischer Veränderungen in nephrologischen Patientenkohorten kritisch überprüft werden müssen. Dafür sind epidemiologische Datenbanken, wie die CARE FOR HOME Kohorte nötig, deren Biobank erlaubt, nach Einschluss der Patienten innovative Biomarker zu untersuchen. In Zukunft werden wir untersuchen, ob andere Biomarker des Cholesterinstoffwechsels von größerer prognostischer Bedeutung sind als die CEC.

In einem Exkurs konnten wir nicht bestätigen, dass Ultraschallparameter über etablierte Prädiktionsscores hinaus eine verbesserte Vorhersage der Progression einer CKD erlauben; umgekehrt zeigten etablierte Prädiktionsscores eine sehr gute Diskrimination derjenigen Patienten mit CKD, die eine stabile Nierenfunktion aufweisen von denjenigen Patienten, die dialysepflichtig wurden.

Bei der Interpretation von Biomarkern müssen einige grundlegende Einschränkungen beachtet werden. Es ist schwierig herauszufinden, ob einzelne Prädiktoren pathophysiologisch relevante Mediatoren, bloße Marker ohne eigenständige Relevanz für den Krankheitsverlauf oder gar, aufgrund einer „reversen Kausalität“, Folge der assoziierten Erkrankung darstellen. Dies ist insbesondere für die Prävention einer Erkrankung von Relevanz, da Biomarker gesucht werden, die nicht allein zukünftige Erkrankungen prädictieren, sondern kausal zu deren Entstehung beitragen. Allein letztere können neue Ziele für präventionsmedizinische Interventionen sein. So gibt es zwar effektive Medikamente, die das Plasma HDL-C signifikant steigern, allerdings verhindert diese nicht das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (⁴⁹MANI, ROHATGI, 2015). Dieses lässt gemeinsam

mit mendelschen Randomisationsstudien (¹³BURGESS, HARSHFIELD, 2016) erkennen, dass ein erniedrigtes Plasma HDL-C nicht die Ursache eines erhöhten kardiovaskulären Risikos ist, sondern infolge von metabolischen Veränderungen auftritt, die ihrerseits zum Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen ursächlich beitragen. Biomarker sollten durch eine Therapiemaßnahme beeinflussbar sein, welche in einer Prognoseverbesserung mündet. Hier illustriert etwa LDL-C, als Gegenbeispiel zum HDL-C, dass ein Biomarker als pathophysiologisch relevanter Mediator das Ziel spezifischer Interventionen darstellt. Statine tragen zu einer Prognoseverbesserung bei, da sie zu einer signifikanten Reduktion der LDL-C Plasmaspiegel führen und folglich zur Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate (¹²BRUGTS et al., 2009; ⁷⁵TAYLOR et al., 2013).

Darüber hinaus ist es ebenfalls wichtig, eine standardisierte und somit jederzeit reproduzierbare Methode zu finden, um den Biomarker zu messen.

Unsere CARE FOR HOME Studie hat einige Limitation. Einerseits wurden alle Biomarker, die in der Dissertationsarbeit untersucht wurden, ausschließlich bei Studieneinschluss erhoben. Folglich kann für die Messwerte kein zeitlicher Verlauf beobachtet werden. Andererseits sind nur Patienten eingeschlossen, die aus dem Saarland und der Rheinland-Pfalz von ihren behandelnden Ärzten in die nephrologische Ambulanz der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums des Saarlandes überwiesen wurden. Die Ergebnisse der CARE FOR HOME Analysen lassen sich deshalb nur eingeschränkt auf nicht-kaukasische Ethnizitäten übertragen und bilden kein völlig repräsentatives Bild aller chronisch nierenkranker Menschen, da durch die Überweisung in eine nephrologische Fachabteilung durch die behandelnden Ärzte eine Selektion erfolgte.

Gleichzeitig handelt es sich bei der CARE FOR HOME Studie, mit aktuell 544 Patienten (Stand: Herbst 2016), um eine mittelgroße epidemiologische Kohorte. Daher sollten die Resultate der Analysen in noch größeren Studien validiert werden.

Als Ausblick erhoffen wir uns, dass die vorgelegte Dissertationsarbeit ein verbessertes Verständnis des Einsatzes von Prädiktionsmarkern auch im klinischen Alltag ermöglicht. So wurde im Universitätsklinikum des Saarlandes die von uns untersuchte Formel zur Abschätzung der 24 h Albuminurie bereits im klinischen Alltag umgesetzt. Umgekehrt können die negativen Ergebnisse zur CEC und zu

sonographischen Markern erlauben, vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen in Wissenschaft und Krankenversorgung, zukünftige experimentelle und klinische Untersuchungen auf alternative Prädiktionsmarker zu fokussieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdelmalek JA, Gansevoort RT, Lambers Heerspink HJ, et al. (2014) Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the assessment of albuminuria: a diagnostic test study from the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) Study. *Am J Kidney Dis* 63:415-421
2. Agarwal R (2013) Hypertension: KDIGO BP guidelines--more individualized, less prescriptive. *Nat Rev Nephrol* 9:131-133
3. Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, et al. (2010) Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 363:918-929
4. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al. (2005) Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54:2983-2987
5. Arici M, Walls J (2001) End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59:407-414
6. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, et al. (1996) High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 124 Suppl:S11-20
7. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. (2011) Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 79:1331-1340
8. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. (2011) The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377:2181-2192
9. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. (2007) HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 357:1301-1310
10. Bhatt A, Rohatgi A (2016) HDL Cholesterol Efflux Capacity: Cardiovascular Risk Factor and Potential Therapeutic Target. *Curr Atheroscler Rep* 18:2

11. Bige N, Levy PP, Callard P, et al. (2012) Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 13:139
12. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. (2009) The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 338:b2376
13. Burgess S, Harshfield E (2016) Mendelian randomization to assess causal effects of blood lipids on coronary heart disease: lessons from the past and applications to the future. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 23:124-130
14. De Serres SA, Varghese JC, Levin A (2012) Biomarkers in native and transplant kidneys: opportunities to improve prediction of outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21:619-627
15. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360:1395-1407
16. Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. (2000) Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 58:1703-1710
17. Fotheringham J, Campbell MJ, Fogarty DG, et al. (2014) Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the estimation of measured albumin excretion rate: derivation and validation of an estimated albumin excretion rate equation. *Am J Kidney Dis* 63:405-414
18. Franceschini G, Calabresi L, Colombo C, et al. (2007) Effects of fenofibrate and simvastatin on HDL-related biomarkers in low-HDL patients. *Atherosclerosis* 195:385-391
19. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. (2013) Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 382:339-352
20. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, et al. (2016) The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* 113:85-91
21. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296-1305

22. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. (1977) High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 62:707-714
23. Grun OS, Herath E, Weihrauch A, et al. (2012) Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney allow a selective assessment of chronic kidney injury? *Radiology* 264:894-902
24. Heine GH, Reichart B, Ulrich C, et al. (2007) Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 22:163-170
25. Heine GH (2015) Mineral metabolism in heart disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 24:310-316
26. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. (2011) Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 80:572-586
27. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, et al. (2002) The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62:1524-1538
28. Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, et al. (2011) Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol* 22:1631-1641
29. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, et al. (2005) Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 46:603-609
30. Inker LA (2014) Albuminuria: time to focus on accuracy. *Am J Kidney Dis* 63:378-381
31. Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, et al. (2011) Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:184-191
32. Jesky M, Lambert A, Burden AC, et al. (2013) The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 3:e003458
33. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. (2013) Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 382:260-272

34. Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, et al. (2008) Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 52:653-660
35. KDIGO CWG (2013) KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3:1-150
36. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. (2011) Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 364:127-135
37. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. (1995) Ten-year incidence of gross proteinuria in people with diabetes. *Diabetes* 44:916-923
38. Kontush A, Chapman MJ (2006) Antiatherogenic small, dense HDL--guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:144-153
39. Kopecky C, Ebtehaj S, Genser B, et al. (2016) HDL Cholesterol Efflux Does Not Predict Cardiovascular Risk in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*
40. Krane V, Schmidt KR, Gutjahr-Lengsfeld LJ, et al. (2016) Long-term effects following 4 years of randomized treatment with atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int* 89:1380-1387
41. Leening MJ, Vedder MM, Witteman JC, et al. (2014) Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med* 160:122-131
42. Lennartz CS, Pickering JW, Seiler-Mussler S, et al. (2016) External Validation of the Kidney Failure Risk Equation and Re-Calibration with Addition of Ultrasound Parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:609-615
43. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. (2003) National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139:137-147
44. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. (2011) The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80:17-28
45. Levin A, Stevens PE (2014) Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 85:49-61

46. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2095-2128
47. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34:2159-2219
48. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31:1281-1357
49. Mani P, Rohatgi A (2015) Niacin Therapy, HDL Cholesterol, and Cardiovascular Disease: Is the HDL Hypothesis Defunct? *Curr Atheroscler Rep* 17:43
50. Marsche G, Saemann MD, Heinemann A, et al. (2013) Inflammation alters HDL composition and function: implications for HDL-raising therapies. *Pharmacol Ther* 137:341-351
51. Mavrakanas TA, Gariani K, Martin PY (2014) Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment: an emerging paradigm in diabetic nephropathy: a systematic review. *Eur J Intern Med* 25:173-176
52. Moradi H, Streja E, Kashyap ML, et al. (2014) Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 29:1554-1562
53. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, et al. (2006) Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes* 55:234-239
54. Okura T, Kurata M, Irita J, et al. (2010) Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 23:175-180
55. Ozasa H, Ayaori M, Iizuka M, et al. (2011) Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via

- PPARgamma/LXRalpha pathway: findings from in vitro and ex vivo studies. *Atherosclerosis* 219:141-150
56. Parolini C, Noce A, Staffolani E, et al. (2009) Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 252:888-896
 57. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., et al. (2008) Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 27:157-172; discussion 207-112
 58. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, et al. (1997) The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12:1376-1380
 59. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. (1995) Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123:754-762
 60. Pickering JW, Endre ZH (2012) New metrics for assessing diagnostic potential of candidate biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1355-1364
 61. Radermacher J, Ellis S, Haller H (2002) Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 39:699-703
 62. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, et al. (2003) The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 349:115-124
 63. Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, et al. (2015) Cholesterol Metabolism in CKD. *Am J Kidney Dis* 66:1071-1082
 64. Rigatto C, Sood MM, Tangri N (2012) Risk prediction in chronic kidney disease: pitfalls and caveats. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21:612-618
 65. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. (2014) HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 371:2383-2393
 66. Rohatgi A (2015) High-Density Lipoprotein Function Measurement in Human Studies: Focus on Cholesterol Efflux Capacity. *Prog Cardiovasc Dis* 58:32-40
 67. Saleheen D, Scott R, Javad S, et al. (2015) Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:507-513
 68. Spatola L, Andrulli S (2016) Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *J Ultrasound* 19:243-250

69. Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P, et al. (2013) Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity* 38:754-768
70. Sugiura T, Wada A (2009) Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 24:2780-2785
71. Sugiura T, Wada A (2011) Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol* 15:114-120
72. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. (2011) A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 305:1553-1559
73. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, et al. (2013) Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 158:596-603
74. Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. (2016) Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA* 315:164-174
75. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. (2013) Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004816
76. Tobert JA (2003) Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2:517-526
77. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. (2013) Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 24:979-986
78. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. (2011) Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 79:1341-1352
79. Walser M (1987) Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11:73S-78S
80. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353:238-248
81. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. (2007) The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 50:217-224
82. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB (1987) Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 59:91G-94G

83. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-1847
84. Zewinger S, Speer T, Kleber ME, et al. (2014) HDL cholesterol is not associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 25:1073-1082

7 Publikationen

Die zentralen Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit wurden von der Verfasserin der vorgelegten Dissertationsschrift in den Zeitschriften *American Journal of Nephrology* und *Journal of the American College of Cardiology* publiziert:

- Bauer L, Emrich IE, Pickering JW, Untersteller K, Sandermann F, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Heine GH (2016) Best Albuminuria Measurement to Predict Cardiovascular and Renal Events. *Am J Nephrol* 43:383-388
- Bauer L, Kern S, Rogacev KS, Emrich IE, Zawada A, Fliser D, Heinemann A, Heine GH, Marsche G (2017) HDL Cholesterol Efflux Capacity and Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* 69:246-247

Eine weitere Publikation wurde unter Co-Autorenschaft der Verfasserin der vorgelegten Dissertationsarbeit in der Zeitschrift *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* veröffentlicht:

- Lennartz CS, Pickering JW, Seiler-Mussler S, Bauer L, Untersteller K, Emrich IE, Zawada AM, Radermacher J, Tangri N, Fliser D, Heine GH (2016) External Validation of the Kidney Failure Risk Equation and Re-Calibration with Addition of Ultrasound Parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:609-615

8 Kongressbeiträge

Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden von der Verfasserin der Dissertationsschrift auf folgenden Kongressen präsentiert:

- 52. Kongress der European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), London, 28. – 31. Mai 2015
Posterpräsentation: „The prognostic value of „estimated albumin excretion rate“ (eAER) versus urine albumin/creatinine ratio (ACR) for predicting adverse cardiovascular outcome among patients with chronic kidney disease G 2 – G 4”
- 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Berlin, 12. – 15. September 2015
Posterpräsentation: “The prognostic value of estimated albumin excretion rate compared with urine albumin/creatinine ratio for adverse cardiovascular outcomes among patients with chronic kidney disease”
- 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Mannheim, 09. – 12. April 2016
Freier Vortrag: „Erlaubt die geschätzte Albuminausscheidung („estimated albumin excretion rate“) bei chronisch nierenkranken Menschen eine bessere Prädiktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse als der Albumin-Kreatinin-Quotient?“
- 60. Jahreskongress der Saarland-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V. (SPIG), Neustadt an der Weinstraße, 21. – 23. April 2016
Posterpräsentation: „Erlaubt die geschätzte Albuminausscheidung („estimated albumin excretion rate“) eine bessere Prädiktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse als der Albumin-Kreatinin-Quotient bei chronisch nierenkranken Menschen?“
- 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Mannheim, 29. April – 02. Mai 2017
Posterpräsentation: „HDL Efflux Kapazität und kardiovaskuläre Ereignisse bei Menschen mit chronischer Nierenerkrankung“

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die zum Gelingen dieser Promotionsarbeit beigetragen haben.

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Gunnar Heine, für seine großartige Unterstützung und Betreuung, die ich mir nicht besser vorstellen konnte. Ich bedanke mich für die vielen unermüdlichen Stunden, in denen wir an den Publikationen gearbeitet haben, sowie sein besonderes Talent, immer die richtigen Worte zu finden, um meine Motivation anzuspornen. Ich möchte ihm für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die freundschaftliche Atmosphäre und alle Unterstützung danken, die mich sowohl wissenschaftlich, als auch persönlich gefördert haben.

Dem Chefarzt unserer Klinik, Prof. Dr. Danilo Fliser, danke ich für die Möglichkeit meine Promotion in seiner Abteilung durchzuführen und die außerordentliche wissenschaftliche Förderung, die es ermöglicht haben meine Ergebnisse auf nationaler und internationaler Ebene zu präsentieren.

Ein besonderer Dank gilt auch allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe 1, die mich vom ersten Tag an freundlich bei sich aufgenommen haben und mit denen ich viele schöne und lehrreiche Stunden erleben durfte.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Nephrologischen Ambulanz, bedanken, die mich während der gesamten Zeit unterstützt haben. Insbesondere Marie Blinn, die immer ein offenes Ohr für alle Probleme der Doktoranden hatte, für allumfassende Organisation um die Arbeitsgruppe und ihre unermüdliche Geduld mir die Sonographie zu lehren. Außerdem danke ich Anette Offenhäuser, die immer sofort zur Stelle war.

Ich möchte mich ebenfalls bei unseren Kooperationspartnern für die reibungslose und erfreuliche Zusammenarbeit bedanken. Im Besonderen bedanke ich mich bei John Pickering, von dem ich viel über statistisches Arbeiten lernen durfte und Gunther Marsche für sein Engagement bei der Arbeit an unserer Publikation.

Schlussendlich bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden. Insbesondere bei Christopher Hofmann und Ann-Kathrin Asen, meinen Eltern und meinem Partner Marc Baier, die mich uneingeschränkt bei Allem unterstützt haben

und bei denen ich in schwierigen Zeiten immer einen Ort der Ruhe finden konnte, um meine Gedanken zu ordnen. Ohne sie wäre diese Arbeit nie entstanden.

10 Anhang

10.1 CARE FOR HOME Studie

Einschlusskriterien

Als fortlaufende Kohortenstudie rekrutiert die CARE FOR HOME Studie seit September 2009 chronisch nierenkranke Patienten im CKD Stadium G2 – G4 nach der KDIGO Klassifikation. Zur Quantifizierung der Nierenfunktion erfolgte eine Abschätzung der eGFR nach der CKD-EPI Gleichung, in die Kreatinin, Geschlecht, Ethnizität und Alter eingehen.

Da eine CKD neben einer verringerten eGFR von 60 - 90 ml/min/1,73 m² zusätzlich durch eine chronischen Nierenschädigung definiert ist, wurde als Einschlusskriterium für Patienten mit einer eGFR von 60 - 90 ml/min/1,73 m² das Vorliegen einer Proteinurie größer 300 mg/g, einer Albuminurie größer 17 mg/g (bei Männern) respektive 25 mg/g (bei Frauen), einer persistierenden glomerulären Hämaturie, eines erhöhten Plasma-Cystatin Cs (> 1,05 mg/l), eines erhöhten Plasma-Kreatinins (> 1,2 mg/dl [bei Männern] respektive > 0,9 mg/dl [bei Frauen]), einer bioptisch gesicherten Nierenerkrankung und/oder einer Tubulopathie verlangt.

Ausschlusskriterien

Folgende Patienten waren von der Teilnahme an der CARE FOR HOME Studie ausgeschlossen:

- Nierentransplantierte Patienten
- schwangere Frauen
- Patienten < 18 Jahren
- Patienten mit systemischer Immunsuppression, einer HIV-Infektion oder einer klinisch manifesten fieberhaften oder antibiotikapflichtigen Infektion, oder einer asymptomatischen C-reaktiven Protein Erhöhung > 50 mg/l
- Patienten mit aktiver, onkologischer Erkrankung
- Patienten mit einem akuten Nierenversagen (Kreatininanstieg größer 50 % innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss)

Endpunkte

Als primärer Endpunkt („cardiovascular event death censored“; CVE-D) für die kardiovaskuläre Analyse war das Auftreten eines atherosklerotischen Ereignisses und/oder Tod jedweder Genese innerhalb von drei Jahren nach Studieneinschluss definiert. Als artherosklerotische Ereignisse zählten: Myokardinfarkt, Angioplastik/Stenteinlage/Bypassoperation der Koronararterien oder einer Arterie der unteren Extremität, Schlaganfall, Stenteinlage/Endarteriektomie der Karotiden oder atraumatische Amputation der unteren Extremität (oberhalb des Knöchels).

Als sekundärer Endpunkt („cardiovascular event“; CVE), der zusätzlich zum primären Endpunkt in 4.2 analysiert wurde, wurden nicht-fatale und fatale kardiovaskuläre Ereignisse unter Ausschluss nicht-kardiovaskulärer Todesfälle gewertet.

Als renaler Endpunkt wurde eine Halbierung der eGFR im Vergleich zur eGFR bei Einschluss, der Beginn einer Nierenersatztherapie und/oder Tod jedweder Genese, definiert.

Die Patienten gaben alle ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die CARE FOR HOME Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt und erhielt die Zustimmung der Ethikkommission in Saarbrücken (Nummer 08/10).

10.2 Originalpublikationen

Im Folgenden sind alle in der Dissertationsarbeit diskutierten Originalpublikationen aufgeführt.

Best Albuminuria Measurement to Predict Cardiovascular and Renal Events

Lucie Bauer, Insa E. Emrich, John W. Pickering, Kathrin Untersteller, Franziska Sandermann, Kyrill S. Rogacev, Sarah Seiler-Mußler, Danilo Fliser, Gunnar H. Heine

As author of the manuscript “Best Albuminuria Measurement to Predict Cardiovascular and Renal Events”, I hereby confirm the following contribution to the manuscript:

Research idea and study design: Kyrill S. Rogacev / Sarah Seiler-Mußler /
Gunnar H. Heine

Data acquisition: Lucie Bauer / Insa E. Emrich / Kathrin Untersteller /
Franziska Sandermann

Data analysis / interpretation: Lucie Bauer / John W. Pickering / Sarah Seiler-
Mußler / Gunnar H. Heine

Statistical analysis: Lucie Bauer / John W. Pickering / Gunnar H. Heine

Supervision / mentorship: Danilo Fliser

***DIESES DOKUMENT WURDE VON ALLEN AUTOREN GELESEN UND
UNTERSCHRIEBEN***

Best Albuminuria Measurement to Predict Cardiovascular and Renal Events

Lucie Bauer^a Insa E. Emrich^a John W. Pickering^{b,c} Kathrin Untersteller^a
Franziska Sandermann^a Kyrill S. Rogacev^a Sarah Seiler-Mussler^a
Danilo Fliser^a Gunnar H. Heine^a

^aInternal Medicine IV – Nephrology and Hypertension, Saarland University Medical Center, Homburg, Germany;

^bDepartment of Medicine, University of Otago Christchurch, and ^cDepartment of Emergency, Christchurch Hospital, Christchurch, New Zealand

Key Words

Albuminuria · Cardiovascular · Epidemiology · Chronic kidney disease

Abstract

Background: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines encourage clinicians to estimate 24-hour albuminuria as albumin to creatinine ratio (ACR) from spot urine samples. However, ACR underestimates 24-hour albumin excretion in muscular individuals. Equations that adjust ACR for surrogates of muscle mass to yield an estimated albumin excretion rate (eAER) were developed. We hypothesised that eAER is a better predictor of cardiovascular and renal outcomes than ACR. **Methods:** We determined ACR and eAER among 443 patients with chronic kidney disease G2–G4 recruited into the CARE FOR HOME study. Patients were classified into KDIGO albuminuria categories, and followed for cardiovascular and renal events. The primary analysis was the net reclassification improvement (NRI) for those with and without events within 3 years of follow-up. **Results:** Eighty five patients experienced cardiovascular events during 3 years of follow-up, 13 of whom were reclassified to a more advanced albuminuria category, and 1 patient to a less

advanced category by eAER compared to ACR (NRI_{event}: 14.1% (95% CI 5.8–22.4)). Among 358 patients without a cardiovascular event, 17 patients were reclassified to a more advanced albuminuria category, and 2 patients to a less advanced category by eAER (NRI_{no event}: –4.2%, 95% CI –8.5 to –1.8). Sixty patients went through renal events, and 383 patients had event-free 3-year follow-up. NRI_{event} was 6.7% (95% CI –1.2 to 14.5), and NRI_{no event} was –6.0% (95% CI –10.6 to 3.4) for renal events. **Conclusion:** Compared to ACR albuminuria categories, eAER categories are better associated with future cardiovascular events, but not with renal events.

© 2016 S. Karger AG, Basel

Introduction

Accurate quantification of albuminuria in patients with chronic kidney disease (CKD) is necessary to risk stratify patients for renal and cardiovascular outcomes and guide clinical management. Current Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines recommend the assessment of albuminuria as the albumin to creatinine ratio (ACR) from early morning urine samples, since ACR is not inferior to the gold standard of 24-

hour urine collection for prediction of adverse renal and cardiovascular outcome and 24-hour urine collection is considered too cumbersome in clinical practice [1].

Therefore, KDIGO equates albuminuria per gram creatinine with albuminuria per 24-hour, assuming a daily creatinine excretion of 1,000 mg for each patient. This method ignores relevant inter-individual differences, as creatinine excretion is higher in persons with higher muscle mass, which itself is associated with younger age, male gender and African American ethnicity. Consequently, ACR will inevitably underestimate albuminuria in young muscular men and vice versa overestimate albuminuria in older women with lower muscle mass [2–4].

Recently, equations were developed which adjust ACR for surrogates of muscle mass, namely, gender, age and ethnicity, and yield an estimated albumin excretion rate (eAER). It has been shown in cross-sectional studies that eAER better reflects 24-hour albuminuria than ACR [2, 3]. It follows that, in clinical practice, eAER could be substituted for ACR to categorise patients [2]. A direct comparison of the predictive performance for adverse outcomes between eAER and ACR has not been performed. Therefore, we aimed to determine if substituting eAER for ACR better risk stratifies CKD patients for adverse renal and cardiovascular outcome.

Material and Methods

The CARE FOR HOME study is an ongoing prospective cohort study of patients with CKD G2–G4 (estimated glomerular filtration rate (eGFR) 15–89 ml/min/1.73 m² by the MDRD equation [1]) at baseline. All patients are under regular nephrological care at the outpatient department of Saarland University Medical Center, Homburg, Germany.

Our study excluded transplant recipients, pregnant women, patients <18 years of age, patients under systemic immunosuppressive medication, patients with HIV infection, with clinically apparent infections (defined as C-reactive protein (CRP) levels >50 mg/l, and/or requiring systemic antibiotic therapy), with active malignancy or with acute kidney injury (defined as increase of plasma creatinine >50% within the preceding 4 weeks). The study protocol was approved by the local Ethics Committee; all patients gave written consent.

At baseline, fasting blood samples for standard laboratory measurements, GFR estimation, and a spot urine sample were collected. This spot urine sample in general corresponded to the second morning urine sample taken between 7 a.m. and 11 a.m. when all patients presented to the outpatient department.

Information on co-morbidities, cardiovascular risk factors and medication was gathered from chart review and a standardized questionnaire.

Prevalent cardiovascular disease (CVD) was defined as a history of myocardial infarction, coronary artery angioplasty/stent-

ing/bypass surgery, major stroke, carotid endarterectomy/stenting, nontraumatic lower extremity amputation or lower limb artery angioplasty/stenting/bypass surgery.

Patients were categorised as active smokers if they were current smokers or had stopped smoking less than 1 month before entry into the study. Patients with self-reported or physician-reported diabetes mellitus, with a fasting blood glucose level of >126 mg/dl and/or with current use of hypoglycaemic medication, were categorised as diabetics [5].

From baseline morning spot urine sample, we measured urine albumin (immunonephelometric BN II/BN assay, Siemens, Marburg, Germany) and urine creatinine (Jaffé method, COBAS, Mannheim, Germany). We calculated ACR as the ratio of urine albumin to urine creatinine [1]. To determine eAER, we multiplied ACR with the estimated creatinine excretion rate (eCER), which was calculated according to the Ellam equation [2]:

$$\begin{aligned} \text{eCER}_{\text{Ellam}} (\text{mg/day}) &= 1,413.9 + (23.2 \times \text{age}) - (0.3 \times \text{age}^2) \text{ in} \\ &\quad \text{black men} \\ &= 1,148.6 + (15.6 \times \text{age}) - (0.3 \times \text{age}^2) \text{ in} \\ &\quad \text{black women} \\ &= 1,307.3 + (23.1 \times \text{age}) - (0.3 \times \text{age}^2) \text{ in} \\ &\quad \text{nonblack men} \\ &= 1,051.3 + (5.3 \times \text{age}) - (0.1 \times \text{age}^2) \text{ in} \\ &\quad \text{nonblack women} \end{aligned}$$

Among 3 different equations for eCER, we decided a priori to focus our analyses upon the Ellam equation, which is most suitable for automatic calculation and reporting by laboratories, requiring only age, gender and ethnicity. A secondary analysis made use of the Ix et al. [6] and Walser [7] equations (online suppl. table S1; for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000446483), which additionally require body weight for eCER calculation. All patients were classified to KDIGO albuminuria categories: A1: <30; A2: 30–300; A3: >300 mg/g creatinine.

We invited all patients annually to the study centre, where we collected clinical information on cardiovascular outcome, and determined follow-up eGFR. In case a patient did not attend this annual visit, we performed a standardised telephone interview, and obtained information on creatinine values from the treating primary-care physician.

We focused our analyses on the first 444 CARE FOR HOME participants, who had been recruited between 2008 and 2012, as these patients had complete 3-year follow-up information in December 2015. One single patient did not provide a baseline urinary sample; therefore, 443 patients were included into the subsequent analyses. Patients who had been recruited after 2012 are not analysed in this report.

The cardiovascular primary endpoint was myocardial infarction, coronary artery angioplasty/stenting/bypass surgery, major stroke, carotid endarterectomy/stenting, nontraumatic lower extremity amputation, lower limb artery angioplasty/stenting/bypass surgery, or death of any cause. The renal primary endpoint was the combination of either need for renal replacement therapy (RRT), halving of eGFR, or death of any cause. For definition of renal outcome, we did not consider intermittent need for RRT or a transient decline of eGFR with subsequent renal function recovery as renal events.

Cardiovascular and renal outcome adjudication was done by 2 independent physicians, who were blinded for baseline data. In case of disagreement, a third physician was consulted.

Statistical Analyses

Categorical variables are presented as a percentage of patients and compared using the Fisher test. Continuous data are expressed as means \pm SD, and were compared using a t test for 2 independent samples (albuminuria and CRP are presented as median (interquartile range) because of skewed distribution, and compared by the Mann–Whitney U test).

We assessed the predictive performance of albuminuria and eAER by univariate Cox regression analysis for the first event during the complete follow-up and by calculating the area under the receiver operator characteristic curve (AUC) for patients with and without cardiovascular and renal events during the first 3 years of follow-up. We first logged albuminuria (base 10) because it was non-normal distributed, and then reported hazard ratios (HRs) per unit increase in log albuminuria.

Risk category reclassification by eAER was assessed by the net reclassification improvement (NRI) metric [8, 9]. We report the NRI separately for those with and without events during the first years of follow-up, as the meaningfulness of the overall NRI has been questioned [10]. All calculations were made in R [11] using the rap package [12].

Results

Baseline characteristics of the 443 CARE FOR HOME participants are presented in table 1. The mean age of the entire cohort was 65 ± 12 at baseline, mean eGFR was 45 ± 16 ml/min/1.73 m², and 179 (40%) participants were female.

Cardiovascular Events

Thirty patients were reclassified to a more advanced albuminuria category when substituting eAER for ACR, and only 3 patients were reclassified to a less advanced category (table 2). As expected, male and younger patients were more likely to be reclassified to a more advanced albuminuria category than female and older patients (online suppl. table S2).

The HRs and AUCs were almost identical for ACR and eAER (table 3).

Eighty five patients reached the predefined cardiovascular endpoint; these patients were older, had lower diastolic blood pressure (BP) measurements and lower cholesterol at baseline than patients who did not undergo any cardiovascular events (online suppl. table S3). Moreover, they had higher albuminuria and a higher prevalence of CVD and diabetes mellitus.

Among these 85 patients who reached the cardiovascular endpoint, 13 were reclassified to a more advanced

Table 1. Baseline characteristics of CARE FOR HOME study participants

	Total cohort (n = 443)
Age, years	65 \pm 12
Gender, female, n (%)	179 (40)
eGFR, ml/min/1.73 m ²	45 \pm 16
BMI, kg/m ²	30 \pm 6
Diabetes mellitus (yes), n (%)	167 (38)
Systolic BP, mm Hg	154 \pm 24
Diastolic BP, mm Hg	87 \pm 13
Smoking (yes), n (%)	44 (10)
Prevalent CVD (yes), n (%)	137 (31)
LDL-C, mg/dl	116 \pm 36
Cholesterol, mg/dl	193 \pm 42
Phosphorus, mg/dl	3.4 \pm 0.7
Albuminuria, mg/g	36 (8–193)
CRP, mg/l	2.7 (1.2–5.3)
Caucasian ethnicity, n (%)	441 (99)
Afroamerican ethnicity, n (%)	2 (1)

Indicated are means \pm SD, or patient numbers (percentages), as appropriate. Because of skewed distribution, albuminuria and CRP are given as median (interquartile range). BMI = Body mass index; LDL-C = low density lipoprotein-cholesterol.

albuminuria category when substituting eAER for ACR. Only 1 patient was reclassified to a less advanced category, and 71 patients stayed in the same category, yielding an NRI_{event} of 14.1% (95% CI 5.8–22.4; table 2).

Of the 358 patients who did not experience a cardiovascular event, 17 patients moved to a more advanced albuminuria category, 2 patients moved to a less advanced albuminuria category, and 339 patients stayed in the same category, resulting in an NRI_{no event} of –4.2% (95% CI –8.5 to –1.8; table 2).

Reclassification therefore decreased the proportion of events in category A1 and increased them in A2; however, there was little change to the proportion of events in A3 (online suppl. fig. S1).

Renal Events

Sixty patients had a primary renal event (online suppl. table S4), of whom 32 patients reached ESRD, 1 patient had GFR without reaching ESRD and 27 patients died without halving of GFR and/or reaching ESRD. The HRs and AUCs were almost identical for ACR and eAER (table 3).

Of patients with events, 5 moved to a more advanced albuminuria category, one to a less advanced category and 54 stayed in the same category, which leads to an NRI_{event} 6.7% (95% CI –1.2 to 14.5; table 4). Three hundred and

Table 2. Reclassification matrices for CARE FOR HOME participants with and without cardiovascular events (applying Ellam equation for eAER)

ACR, n (%)	eAER: events (n = 85), %			eAER: no events (n = 358), %		
	A1	A2	A3	A1	A2	A3
A1	22 (25.9)	10 (11.8)	0	171 (47.8)	8 (2.2)	0
A2	0	28 (32.9)	3 (3.5)	2 (0.6)	101 (28.2)	9 (2.5)
A3	0	1 (1.2)	21 (24.7)	0	0	67 (18.7)
	NRI _{event} = 14.1 (5.8–22.4)			NRI _{no event} = –4.2 (–8.5 to –1.8)		

Given are A1: <30; A2: 30–300; A3: >300 mg/g creatinine. 95% CIs are shown in brackets.

Table 3. HRs and AUCs for cardiovascular and renal outcomes

	ACR	eAER
Cardiovascular events		
HR	1.49 (1.23–1.80)	1.46 (1.21–1.75)
AUC	0.60 (0.53–0.66)	0.59 (0.53–0.65)
Renal events		
HR	2.33 (1.89–2.87)	2.25 (1.83–2.76)
AUC	0.71 (0.64–0.78)	0.71 (0.64–0.78)

HR (per unit increase in log₁₀ ACR and eAER) respectively in univariate Cox regression analysis.

Table 4. Reclassification matrices for CARE FOR HOME participants with and without renal events (applying Ellam equation for eAER)

ACR, n (%)	eAER: events (n = 60), %			eAER: no events (n = 383), %		
	A1	A2	A3	A1	A2	A3
A1	10 (16.7)	3 (5.0)	0	183 (47.8)	15 (3.9)	0
A2	0	20 (33.3)	2 (3.3)	2 (0.5)	109 (28.5)	10 (2.6)
A3	0	1 (1.7)	24 (40.0)	0	0	64 (16.7)
	NRI _{event} = 6.7 (–1.2 to 14.5)			NRI _{no event} = –6.0 (–10.6 to 3.4)		

A1: <30; A2: 30–300; A3: >300 mg/g creatinine. 95% CI are shown in brackets.

eighty three patients did not experience a renal event. Of these, 25 patients were reclassified to a more advanced albuminuria category, 2 to a less advanced category and 356 patients stayed in the same category, which resulted in an NRI_{no event} –6.0% (95% CI –10.6 to 3.4; table 4).

The Ix and the Walser equations, which – unlike the Ellam equation – incorporate information on body weight results (online suppl. table S1) reclassified patients similarly to the Ellam equation in exploratory analyses.

Discussion

Substituting eAER for ACR improved risk classification of cardiovascular, but not of renal events. A net 14.1% of patients who went on to have a cardiovascular event were classified to higher albuminuria risk categories by eAER than ACR. While this was at the cost of 4.2% of those without a cardiovascular event also being reclassified to a higher risk category, this is a rea-

sonable cost to pay to better identify those at greater risk.

We found no prognostic gain for renal outcome prediction: while a net 6.7% of those who went on to have a renal event were reclassified to a higher risk category, so were 6.0% of those who did not have an event.

In contrast to NRI analyses, Cox regression models and AUCs for cardiovascular outcome prediction yielded no substantial differences between eAER and ACR. We consider the findings from NRI analyses to be more pertinent, as treatment guidelines [1, 13–15] refer to albuminuria categories, upon which NRI analyses are based.

Estimation of albuminuria is used to determine treatment strategies in CKD; for example, for adjusting BP targets [16, 17]. The use of eAER instead of ACR to classify patients to albuminuria categories may increase the proportion of patients with more aggressive BP targets. It is unknown whether this would reduce cardiovascular events, or delay renal events. Subgroup analysis of the MDRD [18] and AASK [19] studies suggest that patients with high baseline albuminuria particularly benefited from aggressive BP targeting. Of note, in both studies, renal protein excretion was quantified from 24-hour collections. As the application of ACR from spot urine samples will substantially underestimate albuminuria particularly in young males, a substantial patient group may be deprived from the benefits of intensive BP treatment if 24-hour urine collections and ACR estimation are erroneously equated.

In our study design, we decided a priori to include death of any cause to both the primary cardiovascular and renal study endpoints. It may be argued that such an approach will dilute our analyses. However, exploratory analyses, in which non-renal death was not considered a renal event, and non-cardiovascular death was not considered a cardiovascular event, yielded similar results (data not shown).

Our study has some limitations: first, our primary analysis is based on our choice of eAER estimating equation. We deliberately chose the Ellam equation, which is the most suitable equation for automatic calculation and reporting by laboratories because it is based only on age, gender and ethnicity. Other eAER equations have been published [6, 7]. These require body weight, which is seldom reported to laboratories. In exploratory analyses, we found that these equations [6, 7] yield similar findings (online suppl. tables S5–S8).

Second, CARE FOR HOME is a single-centre, medium-size European cohort study, which recruits a Caucasian population referred to nephrologists, while the

Ellam equation was developed and externally validated among North American patients. Thus, confirmation of our study results in larger and non-European CKD cohorts, as well as in general population cohorts, is needed.

Third, we measured albuminuria only from a single spot urine sample at baseline and did not confirm our measurement with a second sample.

Finally, we cannot prove that the better cardiovascular risk prediction by eAER in comparison to ACR is fully explained by its more precise estimation of 24-hour albuminuria. Instead, it may partly be caused by non-renal determinants of the eAER, particularly by the male gender and age. Compared to women, men have more frequently higher estimates for 24-hour albuminuria with eAER than with ACR, as the Ellam equation for the eCER has greater weightings for men than for women. Vice versa, older age lowers the eCER. Thus, conventional cardiovascular risk factors – male gender and age – have opposing effects on eAER.

In summary, albuminuria categorisation by eAER better risk stratifies for cardiovascular events, but not renal events, than ACR. The actual clinical benefit of eAER compared with ACR needs to be determined in further studies.

Acknowledgements

We thank Esther Herath, Anja Weihrauch, Franziska Flügge and Pagah Shaffein for their contributions to patient recruitment, and Marie-Therese Blinn, Martina Wagner, Annette Offenhäusser, Dagmar Kolb and Renate Schindler for excellent technical assistance.

Disclosure Statement

We have no conflicts of interest to declare. The CARE FOR HOME study was supported by a grant from the Else-Kröner-Fresenius Stiftung.

References

- 1 KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
- 2 Fotheringham J, Campbell MJ, Fogarty DG, El Nahas M, Ellam T: Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the estimation of measured albumin excretion rate: derivation and validation of an estimated albumin excretion rate equation. *Am J Kidney Dis* 2014;63:405–414.

- 3 Abdelmalek JA, Gansevoort RT, Lambers Heerspink HJ, Ix JH, Rifkin DE: Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the assessment of albuminuria: a diagnostic test study from the prevention of renal and vascular end-stage disease (prevend) study. *Am J Kidney Dis* 2014;63:415–421.
- 4 Inker LA: Albuminuria: time to focus on accuracy. *Am J Kidney Dis* 2014;63:378–381.
- 5 Rogacev KS, Pickering JW, Seiler S, Zawada AM, Emrich I, Fliser D, Heine GH: The chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation incorporating both cystatin C and creatinine best predicts individual risk: a cohort study in 444 patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:348–355.
- 6 Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, Beck GJ, Froisart M, Navis G, Rodby R, Torres VE, Zhang YL, Greene T, Levey AS: Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:184–191.
- 7 Walser M: Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(5 suppl):73S–78S.
- 8 Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS: Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the roc curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157–172; discussion 207–212.
- 9 Pickering JW, Endre ZH: New metrics for assessing diagnostic potential of candidate biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1355–1364.
- 10 Leening MJ, Vedder MM, Witteman JC, Pencina MJ, Steyerberg EW: Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med* 2014;160:122–131.
- 11 Team RC: R: a language and environment for statistical computing, 2014. <http://www.R-project.Org/>.
- 12 Pickering JW, Endre ZH, Cairns DA: Rap: an R package for reclassification metrics and risk assessment plots, 2014. https://www.Researchgate.Net/publication/268805453_rap_an_r_package_for_reclassification_metrics_and_risk_assessment_plots.
- 13 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsoufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knutti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsoufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
- 14 Agarwal R: Hypertension: KDIGO BP guidelines – more individualized, less prescriptive. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:131–133.
- 15 National Institute for Health and Care Excellence: Chronic kidney disease in adults: assessment and management, clinical guideline 182, 2014. <http://guidance.nice.org.uk/CG182>.
- 16 Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP: Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339–352.
- 17 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–1357.
- 18 Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–762.
- 19 Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, Cleveland WH, Charleston J, Contreras G, Faulkner ML, Gabbai FB, Gassman JJ, Hebert LA, Jamerson KA, Kopple JD, Kusek JW, Lash JP, Lea JP, Lewis JB, Lipkowitz MS, Massry SG, Miller ER, Norris K, Phillips RA, Pogue VA, Randall OS, Rostand SG, Smogorzewski MJ, Toto RD, Wang X; AASK Collaborative Research Group: Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918–929.

HDL Cholesterol Efflux Capacity and Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease

Lucie Bauer, Sabine Kern, Kyrill S. Rogacev, Insa E. Emrich, Danilo Fliser, Akos Heinemann, Gunnar H. Heine / Gunther Marsche

As author of the manuscript "HDL Cholesterol Efflux Capacity and Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease", I hereby confirm the following contribution to the manuscript:

Research idea and study design: Kyrill S. Rogacev / Gunnar H. Heine /
Gunther Marsche

Data acquisition: Lucie Bauer / Insa E. Emrich

Experimental research: Sabine Kern / Gunther Marsche

Data analysis / interpretation: Lucie Bauer / Akos Heinemann / Gunnar H. Heine /
Gunther Marsche

Statistical analysis: Lucie Bauer / Gunnar H. Heine / Gunther Marsche

Supervision / mentorship: Danilo Fliser

***DIESES DOKUMENT WURDE VON ALLEN AUTOREN GELESEN UND
UNTERSCHRIEBEN***

through Yale University from the Blue Cross Blue Shield Association to better understand medical technology evaluation, from the Laura and John Arnold Foundation to better understand clinical research integrity and transparency, and from the U.S. Food and Drug Administration to develop methods for post-marketing surveillance of medical devices. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. The authors are grateful to Patrick Gleason, PharmD, for his thoughtful suggestions on this manuscript. Dr. Gleason did not receive any compensation for his assistance.

REFERENCES

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
2. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:92-125.
3. Bittner V, Deng L, Rosenson RS, et al. Trends in the use of nonstatin lipid-lowering therapy among patients with coronary heart disease: a retrospective cohort study in the Medicare population 2007 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1864-72.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.

HDL Cholesterol Efflux Capacity and Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease



Recent clinical studies have shown a strong correlation between in vitro cholesterol efflux capacity (CEC) and cardiovascular disease prevalence (1) and incidence (2,3) that seems to be independent of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels. We tested the hypothesis that CEC predicts the incidence of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease (CKD), a cardiovascular high-risk group.

We studied 526 patients of the CARE FOR HOME study, an ongoing cohort study including patients with CKD stage G2 through G4 at baseline (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 15 to 89 ml/min/1.73 m²). CARE FOR HOME excluded transplant recipients, pregnant women, participants <18 years of age, patients receiving systemic immunosuppressive medication, and patients who had human immunodeficiency virus, clinically apparent infections, active malignancy, or acute kidney injury.

The primary endpoint was a composite of atherosclerotic cardiovascular events and death of any

cause (CVE-D). Cardiovascular events were defined as any of the following: myocardial infarction, coronary artery or lower limb artery angioplasty/stenting/bypass surgery, major stroke, carotid endarterectomy/stenting, or nontraumatic lower extremity amputation (above the ankle). As a secondary endpoint, we analyzed cardiovascular events including cardiovascular death (CVE).

CEC was measured by using a previously validated assay that quantifies the capacity of apolipoprotein B-depleted serum to accept radiolabeled cholesterol from J774 macrophages (1,3). In good agreement with these aforementioned studies, the mean CEC was $12.2 \pm 2.4\%$, and the intra-assay/interassay coefficients of variation were 7.3% and 6.9%, respectively.

Categorical variables were compared by using the Fisher exact test; continuous variables are presented as mean \pm SD and were compared by using Student *t* tests for independent variables. Correlation coefficients between continuous variables were calculated according to Pearson. For outcome analyses, we first performed a Kaplan-Meier analysis with consecutive log-rank testing, and subsequent univariate and multivariate Cox regression analyses, after stratifying patients into quartiles according to their CEC and HDL-C levels, respectively.

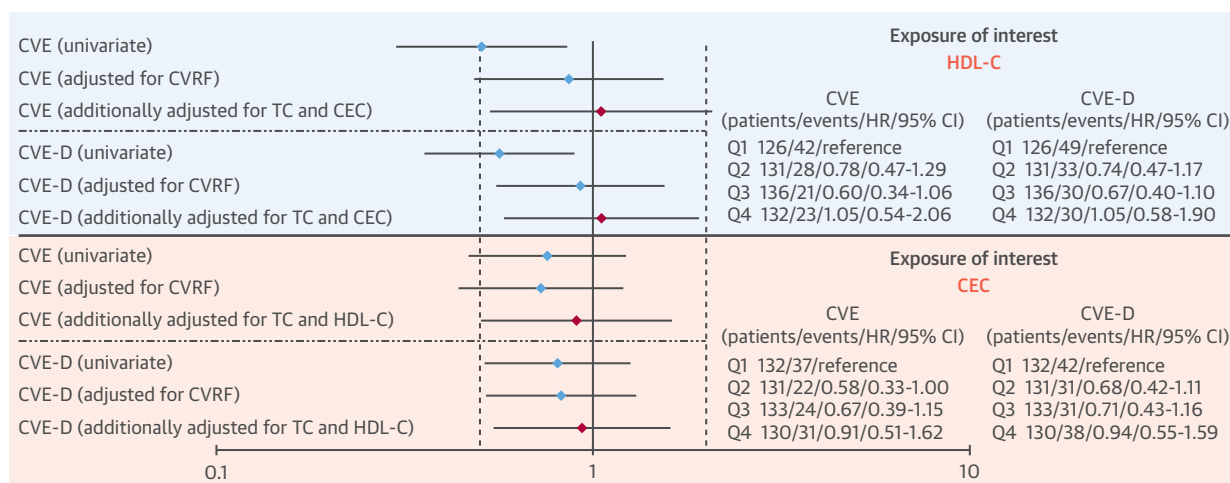
Mean patient age was 65 ± 12 years, 41% of participants were women, and the mean eGFR was 46 ± 16 ml/min/1.73 m². Fifty-two percent of patients were receiving statin treatment; mean total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and HDL-C levels were 192 ± 43 mg/dl, 114 ± 36 mg/dl, and 52 ± 17 mg/dl, respectively.

The correlation analysis showed that CEC was associated with levels of HDL-C ($r = 0.497$; $p < 0.001$) and apolipoprotein A-I ($r = 0.563$; $p < 0.001$). CEC was higher in women ($12.6 \pm 2.3\%$) than in men ($12.0 \pm 2.4\%$; $p = 0.002$) and lower in diabetic ($11.9 \pm 2.4\%$) than in nondiabetic ($12.5 \pm 2.3\%$; $p = 0.011$) patients; however, it did not differ between patients with ($12.0 \pm 2.5\%$) or without ($12.4 \pm 2.3\%$; $p = 0.122$) prevalent cardiovascular disease at study initiation.

During a mean follow-up period of 4.6 ± 2.0 years, the primary (CVE-D) and secondary (CVE) endpoint occurred in 142 and 114 patients, respectively. These patients were older and had a higher prevalence of diabetes mellitus and lower eGFR, than patients without CVE/CVE-D.

Unexpectedly, after stratifying patients into quartiles, baseline CEC did not predict cardiovascular outcome in the Kaplan-Meier analyses (log-rank $p = 0.267$ [CVE-D]; $p = 0.100$ [CVE]) or in the

FIGURE 1 CVE and CVE-D According to Models Based on HDL-C and CEC



Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) derived from Cox proportional hazards models are shown for the comparisons of quartile 4 (Q4) (highest) with quartile 1 (Q1) (lowest) of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) or cholesterol efflux capacity (CEC), respectively. Cardiovascular risk factors (CVRF) included age, sex, body mass index, mean blood pressure, smoking status, estimated glomerular filtration rate, and log albuminuria. Number of patients, number of patients with event, and fully adjusted HRs and their 95% CIs are shown for each of the quartiles. CVE = cardiovascular events including cardiovascular death; CVE-D = composite of atherosclerotic cardiovascular events and death of any cause; TC = total cholesterol.

multivariate Cox regression analyses. HDL-C predicted cardiovascular outcome in univariate but not in adjusted analyses (Figure 1).

In conclusion, our results suggest that CEC is not a prognostic cardiovascular risk marker in patients with CKD. We admit that the limited number of participants in this monocentric study affects the statistical power of the analyses. However, our findings are in agreement with a recent analysis from the 4D Study including prevalent dialysis patients (4). Further studies are needed to confirm our results and to test whether anti-inflammatory or vasoprotective activities of HDL (5) predict CVE in patients with CKD.

Lucie Bauer, BS
Sabine Kern, TA
Kyrill S. Rogacev, MD
Insa E. Emrich, MD
Adam Zawada, MD
Danilo Fliser, MD
Akos Heinemann, MD
*Gunnar H. Heine, MD
†Günther Marsche, PhD

*Internal Medicine IV
Nephrology and Hypertension
Saarland University Medical Center
Kirrberger Strasse

D-66421 Homburg
Germany
E-mail: gunnar.heine@uks.eu

OR
†Institute of Experimental and Clinical Pharmacology
Medical University of Graz
Universitätsplatz 4
A-8010 Graz
Austria
E-mail: gunther.marsche@medunigraz.at

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.054>

Please note: The Austrian Science Fund FWF (grants P22976-B18 to Dr. Marsche and P-22521-B18 to Dr. Heinemann) supported this work. The CARE FOR HOME study was supported by a grant from the Else-Kröner-Fresenius-Stiftung. The funders had no role in the design or conduct of the study. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

REFERENCES

1. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127-35.
2. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383-93.
3. Saleheen D, Scott R, Javad S, et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:507-13.
4. Kopecky C, Ebtehaj S, Genser B, et al. HDL cholesterol efflux does not predict cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2016 Sep 9 [E-pub ahead of print].
5. Marsche G, Saemann MD, Heinemann A, Holzer M. Inflammation alters HDL composition and function: implications for HDL-raising therapies. *Pharmacol Ther* 2013;137:341-51.

External validation of the Kidney Failure Risk Equation and re-calibration with addition of ultrasound parameters

Claudia S. Lennartz / John W. Pickering, Sarah Seiler, Lucie Bauer, Kathrin Untersteller, Insa E. Emrich, Adam M. Zawada, Jörg Radermacher, Navdeep Tangri, Danilo Fliser, Gunnar H. Heine

As author of the manuscript “External validation of the Kidney Failure Risk Equation and re-calibration with addition of ultrasound parameters”, I hereby confirm the following contribution to the manuscript:

Research idea and study design: Jörg Radermacher / Gunnar H. Heine

Data acquisition: Claudia S. Lennartz / Sarah Seiler / Lucie Bauer / Kathrin Untersteller / Insa E. Emrich / Jörg Radermacher

Data analysis / interpretation: Claudia S. Lennartz / John W. Pickering / Jörg Radermacher / Adam Zawada / Navdeep Tangri / Gunnar H. Heine

Statistical analysis: Claudia S. Lennartz / John W. Pickering / Gunnar H. Heine

Supervision / mentorship: Danilo Fliser

***DIESES DOKUMENT WURDE VON ALLEN AUTOREN GELESEN UND
UNTERSCHRIEBEN***

External Validation of the Kidney Failure Risk Equation and Re-Calibration with Addition of Ultrasound Parameters

Claudia S. Lennartz,* John William Pickering,^{†‡} Sarah Seiler-Mußler,* Lucie Bauer,* Kathrin Untersteller,* Insa E. Emrich,* Adam M. Zawada,* Jörg Radermacher,[§] Navdeep Tangri,^{||} Danilo Fliser,* and Gunnar H. Heine*

Abstract

Background and objectives Progression of CKD toward ESRD is heterogeneous. The Kidney Failure Risk Equation (KFRE) was developed to identify CKD patients at high risk of ESRD. We aimed to externally validate KFRE and to test whether the addition of predefined Duplex ultrasound markers – renal resistive index (RRI) or difference of resistive indices in spleen and kidney (DI-RISK) – improved ESRD prediction.

Design, setting, participants, & measurements The prospective Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2–4 Patients—The Fourth Homburg evaluation (CARE FOR HOME) study recruits CKD stage G2–G4 patients referred to a tertiary referral center for nephrologic care. Four hundred three CARE FOR HOME participants enrolled between 2008 and 2012 had available RRI measurements at study inclusion; they were subsequently followed for a mean of 4.4 ± 1.6 years. This subcohort was used to validate KFRE and to assess the added value of the ultrasound markers (new models KFRE+RRI and KFRE+DI-RISK). Model performance was assessed by log-likelihood ratio test, c-statistic, integrated discrimination improvement metrics (for study participants without subsequent ESRD [$IDI_{No\ ESRD}$] and for patients with ESRD [IDI_{ESRD}]), and calibration plots. If either new model improved on KFRE, we determined to validate it in an independent cohort of 162 CKD patients.

Results KFRE predicted ESRD in CARE FOR HOME participants with a c-statistic of 0.91 (95% confidence interval, 0.83 to 0.99). Adding RRI improved the KFRE model ($P < 0.001$), and the KFRE+RRI model was well calibrated; however, the c-statistic (0.91 [0.83–1.00]) was similar, and overall sensitivity ($IDI_{No\ ESRD} = 0.05$ [0.00–0.10]) or overall specificity ($IDI_{ESRD} = 0.00$ [0.00–0.01]) did not improve. Adding DI-RISK did not improve the KFRE model. In the external validation cohort, we confirmed that the KFRE+RRI model did not outperform KFRE.

Conclusions Routine Duplex examinations among CKD patients did not improve risk prediction for progression to ESRD beyond a validated equation.

Clin J Am Soc Nephrol 11: ●●●–●●●, 2016. doi: 10.2215/CJN.08110715

Introduction

CKD is a major public health issue because of its high prevalence, adverse outcomes, and high cost (1,2). Of note, the majority of CKD patients have mild to moderate disease, and only a few patients ultimately require renal replacement therapy (3). Moreover, interindividual progression of CKD is very heterogeneous. Whereas some patients with mild to moderate CKD suffer a rapid decline in GFR with an early need for renal replacement therapy, others have stable kidney function for years (4). Recent KDIGO guidelines advocated the identification of CKD patients at higher risk of rapid progression, who may benefit from intensive preventive or therapeutic strategies (4).

Various models to predict CKD progression have been published (5,6); however, systemic review articles identified only two models with acceptable clinical utility and usability; namely, one from Johnson

et al. and the Kidney Failure Risk Equation (KFRE) (7,8). Nevertheless, many physicians consider the accuracy and precision of current models for predicting CKD progression to be limited, which substantially hinders their integration into daily clinical routine.

Against this background, it has repeatedly been suggested that Duplex markers – particularly the renal resistive index (RRI) – may predict CKD progression (9–11). However, although elevated RRI predicted adverse renal outcome in several cohort studies (10–18), these were mostly small-sized, and RRI was not compared against established models for CKD progression. Moreover, there is concern that RRI may not provide organ-specific information on structural or functional abnormalities within the kidneys, but rather reflects systemic vascular disease. It has been postulated that calculating the difference of resistive indices in spleen and kidney (DI-RISK)

*Department of Nephrology and Hypertension, Internal Medicine IV, Nephrology and Hypertension, Saarland University Medical Center and Saarland University Faculty of Medicine, Homburg, Germany; [†]Department of Medicine, University of Otago Christchurch, Christchurch, New Zealand; [‡]Emergency Department, Christchurch Hospital, Christchurch, New Zealand; [§]Department of Nephrology and Hypertension, Johannes Wesling Klinikum, Minden, Germany; and ^{||}Department of Medicine and Department of Community Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

Correspondence to: Prof. Gunnar H. Heine, Saarland University Medical Center, Internal Medicine IV, Nephrology and Hypertension, Kirrberger Strasse, D-66421 Homburg, Saarland, Germany. Email: gunnar.heine@uks.eu

may provide more specific information on renal damage; however, prospective data on the predictive value of DI-RISK are completely missing.

In the present study, we aimed to (1) externally validate KFRE to predict development of ESRD, (2) analyze whether addition of either RRI or DI-RISK improved the prediction of ESRD and, if either Duplex ultrasound marker did improve risk prediction, to (3) validate the new model in an external data set.

Materials and Methods

Data Sources

Two cohorts were used: (1) The Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2-4 Patients—The Fourth Homburg evaluation (CARE FOR HOME) study recruited patients who visited the outpatient department of Saarland University Medical Center between September 2008 and November 2012 with CKD (GFR categories 2–4) (4,19,20). Excluded were pregnant women, allograft recipients, patients aged <18 years, and those who were HIV-positive, with clinically apparent infections, active malignancy and/or acute kidney injury (2). The Hannover cohort comprised CKD patients attending the outpatient department of Hannover Medical School between June 1995 and September 1999 who had at least one of the following characteristics: creatinine clearance of <75% of their normal value for age and sex, a proteinuria of 150 mg/d or more and/or hypertension, or other established CKD. In all patients, renal artery stenosis was excluded by color Doppler ultrasound.

Informed consent was obtained from all patients. Both studies adhered to the Declaration of Helsinki, and were approved by ethics committees in Saarbrücken and Hannover, Germany.

Outcome

The primary outcome was ESRD, defined as a hemodialysis session, insertion of a peritoneal dialysis catheter, or renal transplantation, whichever occurred first. In both cohorts, patients were invited for regular follow-up examination (annually for CARE FOR HOME; at months 3, 6,

and 12, and then annually for Hannover). Physicians blinded to the results of the Duplex ultrasound measurements treated the patients.

Predictors

CARE FOR HOME was used to validate the KFRE four-variable model (referred to as model 3 in the original publication and in the following) (8), which was comprised of age (per 10 years), eGFR (per 5 ml/min per 1.73 m², according to the MDRD formula), sex, and urine albumin-to-creatinine ratio (ACR). eGFR and ACR were assessed as reported earlier (21). The KFRE prediction model formula with hazard ratios is:

$$\begin{aligned} \text{KFRE index} = & (\text{eGFR}/5) * \ln(0.57) + (\text{Age}/10) * \ln(0.80) \\ & + \text{Sex} [= 1 \text{ if Male, } 0 \text{ if Female}] * \ln(1.26) \\ & + \ln(\text{ACR}) * \ln(1.60) \end{aligned} \quad (1)$$

where ln is the natural log function.

A detailed description of ultrasound studies applied in both cohorts has been published previously (12,19). Briefly, in CARE FOR HOME, ultrasound was performed with a Sequoia C512 unit (Acuson, Thousand Oaks, CA), using a vector probe (model 4V1; 1–4 MHz, Acuson) by trained sonographers who were supervised by a single nephrologist with long-term experience in ultrasound studies. RRI was the mean of the measurements in three interlobar arteries along the border of the medullar pyramids in the upper, middle, and lower pole of each kidney. In the spleen, Doppler spectra were obtained from the segmental branches of the splenic artery at the entry into the parenchyma to reach comparable conditions.

Resistive indices were calculated as follows:

$$\text{RI} = (1 - [\text{Maximum end-diastolic velocity} / \text{Maximum systolic velocity}]) * 100 \quad (2)$$

The difference of resistive indices in spleen and kidney was calculated as follows:

Variable	All Patients	Development Cohort (CARE FOR HOME; n=403)	Validation Cohort (n=162)	P Value
Age (years)	60.3±15.3	64.6±12.6	49.8±16.4	<0.001
Body weight (kg)	83.3±17.6	86.4±17.5	75.7±15.3	<0.001
Body height (cm)	169.4±9.4	168.9±9.5	170.6±9.3	0.06
Gender (female)	235 (41.6%)	168 (41.7%)	67 (41.4%)	>0.99
Albuminuria (mg/g creatinine)	44 (15; 204)	32 (7; 194)	57 (32; 318)	0.61
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	55.7±32.7	45.8±16.0	80.2±47.6	<0.001
BMI (kg/m ²)	29.0±5.6	30.2±5.5	26.0±4.5	<0.001
Systolic BP (mmHg)	157±25	154±23	164±26	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	90±14	87±12	97±15	<0.001
Creatinine (mg/dl)	1.6±0.9	1.6±0.6	1.7±1.4	0.42
RRI	72±9	74±9	68±10	<0.001

Depicted are mean±SD, or counts (percentages), as appropriate. Because of skewed distribution, albuminuria is given as median (interquartile range). Conversion factors for units: serum creatinine in mg/dl to mol/L, ×88.4. Information on CARE FOR HOME is based upon those 403 patients who had baseline renal Duplex ultrasound examinations. BMI, body mass index; RRI, renal resistive index.

$$\text{DI-RISK} = \text{mean renal RI} - \text{mean splenic RI} \quad (3)$$

We did not measure RRI and DI-RISK in patients with atrial fibrillation, with bilateral or solitary kidney renal artery stenosis, or with bilateral hydronephrosis of grade II or higher. Furthermore, DI-RISK was not measured in patients with splenectomy, with ultrasound signs of portal hypertension (splenomegaly and/ or dilatation of the portal vein), or with hemodynamically relevant stenosis of the celiac trunk (peak systolic velocity ≥ 2.0 m/s).

In the Hannover external validation cohort, baseline proteinuria had been assessed as 24-hour urinary protein excretion, which was converted to ACR using the same methodology as the KFRE developers (8). Ultrasound studies were performed with an Ultramark 9 High Definition Imaging ultrasound machine (Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA), using either a C 2–4 MHz curved array or a P 2–3 sector multifrequency transducer with a 2.5 MHz pulsed Doppler frequency. RRI was measured in segmental arteries from the upper, middle, and

lower pole of each kidney, and mean RRI was calculated as the average of four to six measurements, using the same equation as in the development cohort.

Statistical Methods

Data are presented as mean \pm SD (for parameters with skewed distribution, median [interquartile ranges]), or as numbers (percentage), as appropriate, and compared with the *t* test for independent samples, or with the Fisher exact test. For regression analysis, patients were censored at death.

In CARE FOR HOME, the only missing data were ultrasound measurements, and these were not at random. Therefore, we did not impute missing data. In the Hannover data set the only missing data were four (2.5%) ACR. We created five data sets using multiple imputations based on chained equations to these predict missing values based on the values of all other predictors. We used the mean of the imputed values in the final analysis. All metrics are presented with 95% confidence interval (95% CI) unless otherwise indicated.

Table 2. Development of the new models

Statistic	Baseline Model (KFRE)	New Model 1 (KFRE+RRI)	New Model 2 (KFRE+DI-RISK)	Validation cohort (KFRE+RRI)
Number of patients	403	403	370	162
Number with ESRD	52	52	49	23
Beta coefficients				
KFRE index ^a	0.827 (0.659–0.995)	0.861 (0.676–1.05)	0.832 (0.654–1.01)	0.811 (0.446–1.18)
RRI per 5 units		0.332 (0.149–0.515)		0.198 (–0.113–0.510)
DI-RISK per 5 units			0.223 (–0.027–0.473)	
Hazard ratios				
KFRE index ^a	2.29 (1.93–2.71)	2.37 (1.97–2.84)	2.30 (1.92–2.74)	2.25 (1.56–3.24)
RRI per 5 units		1.39 (1.16–1.67)		1.22 (0.89–1.67)
DI-RISK per 5 units			1.25 (0.97–1.60)	
R ²	0.29 (37.7%)	0.31 (40.7%)	0.29 (38.4%)	0.43 (57.3%)
c-statistic	0.91 (0.83–0.99)	0.91 (0.83–1.00)	0.92 (0.83–1.00)	0.95 (0.83–1.00)
Assessment censored at 3 years				
Number with ≥ 3 years follow up	371	371		
Number with ESRD within 3 years	29	29		
c-statistic (AUC)	0.91 (0.87–0.95)	0.92 (0.89–0.96)		
Integrated Sensitivity	0.31 (0.24–0.38)	0.36 (0.27–0.45)		
Integrated 1-Specificity	0.06 (0.05–0.07)	0.06 (0.04–0.07)		
IDI _{No ESRD}		0.05 (0.00–0.10)		
IDI _{ESRD}		0.00 (0.00–0.01)		

KFRE, Kidney Failure Risk Equation; RRI, renal resistive index; DI-RISK, difference of resistive indices in spleen and kidney; AUC, area under the curve; IDI_{No ESRD}, integrated discrimination improvement metrics for patients without subsequent ESRD; IDI_{ESRD}, integrated discrimination improvement metrics for patients with subsequent ESRD. c-statistic is Harrel's c-statistic. R² is presented as a proportion and percentage of the maximum possible R².

^aKFRE index from Equation 1.

Validation of KFRE. Using all available data, we assessed the performance of KFRE on the CARE FOR HOME cohort by measures of discrimination, namely the c-statistic and R^2 (Cox & Snell) (22), and by assessment of calibration by graphical means. The c-statistic is a measure of discrimination, where 1 indicates perfect discrimination between those who do and do not have the event, and 0.5 indicates the test is no better than a coin toss. R^2 is a measure of the proportion of variation explained and is given as a raw number and a proportion of the maximum R^2 for the cohort being examined.

Calibration necessarily requires censoring the data at a specific period, we chose 3 years, and we assessed calibration by plotting predicted versus actual risk for the risk of ESRD 3 years following recruitment.

Development of KFRE + Ultrasound Measurement (New Models). We used Cox regression models to combine the KFRE index with the RRI and DI-RISK (separately) to create two new models. We assessed the incremental prognostic values of RRI and DI-RISK when added to the KFRE index by the log likelihood ratio test. We determined *a priori* to internally and externally validate any new model where the log likelihood ratio test statistic was <0.05 . As for calibration, we predicted events within 3 years and quantified the added value of the ultrasound measurement by the difference in c-statistic and the integrated discrimination improvement metrics for patients without subsequent ESRD ($IDI_{No\ ESRD}$) and for patients with subsequent ESRD (IDI_{ESRD}) (23). We visualized the difference in 3-year model performance with a risk assessment plot and assessed model performance by the integrated sensitivity (IS), integrated 1-specificity (IP) along with the c-statistic (24,25).

Internal Validation of the New Models. We internally validated the new models with bootstrapping (500 samples with replacement) to estimate the c-statistic adjusted for optimism.

External Validation of the New Models. We assessed the predictive performance of the new models on the Hannover cohort using the same measures as described.

Results

Of the 444 patients within the CARE FOR HOME data set, 9.2% ($n=41$) had no RRI measurements, and 16.7% ($n=74$) had no DI-RISK measurements, mainly because they fulfilled exclusion criteria for ultrasound studies. Validation of KFRE and development of the ultrasound model with RRI was performed on the 403 (KFRE+RRI) patients with RRI measures and development of the ultrasound model with DI-RISK on 370 (KFRE+DI-RISK) patients. There were 162 patients in the Hannover validation cohort.

The CARE FOR HOME and Hannover cohorts differed in several key baseline aspects, namely age, body weight, eGFR, BMI, BP, and RRI (Table 1).

Patients in CARE FOR HOME RRI cohort were followed for a mean of 4.4 ± 1.6 years. Among those participants who had baseline RRI measurements, 52 patients experienced ESRD. As expected, patients who progressed toward ESRD were more likely to have prevalent diabetes mellitus, to be male, to have more advanced CKD at baseline, and higher systolic BP. Moreover, they had higher RRI than patients who did not progress toward ESRD (Supplemental

Table 1). There were 371 patients with follow-up of >3 years, 29 of whom developed ESRD within 3 years.

There were 162 patients in the validation cohort, 23 of whom experienced ESRD during a follow-up period of 2.8 ± 1.4 years. Again, patients who progressed toward ESRD had more severe CKD, higher BP, and higher RRI at baseline (Supplemental Table 2).

Validation of KFRE

KFRE was predictive of ESRD in the CARE FOR HOME cohort with a c-statistic of 0.91 (0.83–1.00) (Table 2). For predicting 3-year events it was well calibrated (Figure 1, A).

Model Development

The likelihood ratio test indicated that addition of RRI to KFRE improved the fit of the data to the observed outcomes ($P < 0.001$). The hazard ratio for the KFRE variable did not substantially change in the new model. The hazard ratio for RRI per five units was 1.39 (1.16–1.67). More of the model's variance is explained by the addition of RRI, reflected by a greater R^2 . However, the addition of RRI did

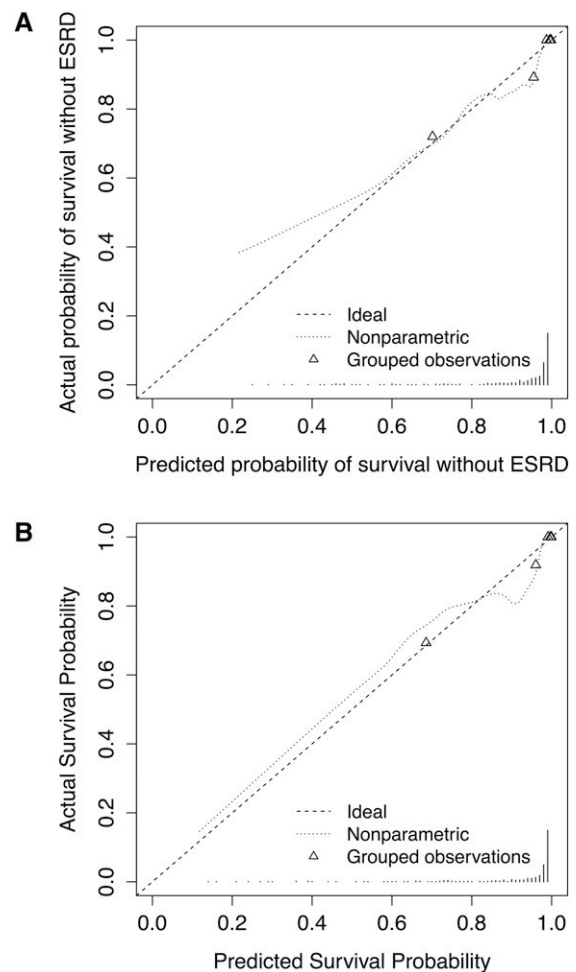


Figure 1. | Calibration curves for ESRD at 3-years. (A) The Kidney Failure Risk Equation (KFRE) and (B) The Kidney Failure Risk Equation plus renal resistive index (KFRE+RRI). Dotted lines represent the calibration curve. Triangles represent the quintile mean values.

not appear to improve discrimination: the c-statistic of the KFRE+RRI was 0.91 (0.83–1.00), similar to that of the KFRE model.

The addition of DI-RISK did not improve the performance of the KFRE model ($P=0.09$). There were no differences in the c-statistics between the new model and the KFRE model (Table 2). The confidence intervals for the hazard ratio DI-RISK straddled 1 (Table 2). For these reasons, no further investigation of KFRE+DI-RISK was performed and all further reference to the new model is to KFRE+RRI.

New Model Performance at 3 Years

The performance of the new model (KFRE+RRI) was assessed at 3 years. The c-statistic was good (0.92 [0.89–0.96]); (Table 2). Figure 2 illustrates that the models had much better overall specificity (IP for the new model of 0.06; ideally zero) than sensitivity (IS for the new model of 0.36; ideally one). The new model did not improve overall sensitivity ($IDI_{No\ ESRD}=0.05$ [95% CI, 0.00 to 0.10]) or overall specificity ($IDI_{ESRD}=0.00$ [95% CI, 0.00 to 0.01]). There was no difference in c-statistic between the models ($P=0.18$). The risk assessment plot showed that the only improvement in risk assessment was for those already at >0.4 probability of ESRD within 3 years, for whom there was a small increase in predicted risk of the event (Figure 2). The equation to calculate individual 3-year risk is available in the Supplemental Material.

The new model was well calibrated (Figure 1, B).

Internal Validation. Internal validation of the new model showed minimal adjustment, the optimum adjusted c-statistic was 0.91 and R^2 was 0.41 (53%).

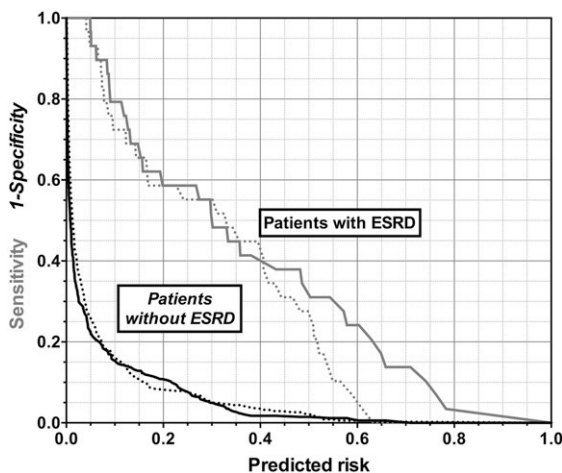


Figure 2. | Risk assessment plot illustrating added value of renal resistive index (RRI). Plotted is the calculated risk of ESRD against sensitivity (gray lines) and 1-specificity (black lines). The dotted lines are for the baseline model and the solid lines for the new model. Improvement of the new model over the old model is seen by separation between the dotted lines and the solid lines. For sensitivity (gray lines) this means the solid curve nearer the upper right-hand corner than the dashed curve. For 1-specificity (black lines) this means the solid curve nearer the lower left-hand corner than the dashed curve. The integrated sensitivity (IS) for each model is the area under the gray lines, the integrated 1-specificity (IP) is the area under the black lines.

External Validation on the Hannover Cohort. We calculated for each patient in the external validation cohort the KFRE index, then validated the new model with the beta coefficients from the development cohort (Table 2) for KFRE and RRI. The c-statistic was 0.95 (0.83–1.00) and R^2 was 0.43 (57%). The calibration was fair (Figure 3).

Discussion

It has been repeatedly hypothesized that Duplex ultrasound parameters may allow precise identification of CKD patients at high risk for progression toward ESRD (9–11). Duplex ultrasound studies are considered particularly attractive because they are noninvasive and seemingly inexpensive, which may facilitate their integration into clinical practice.

Among various ultrasound parameters, RRI gained most interest in clinical nephrology. RRI has been suggested to closely mirror organ-specific kidney damage (26), and has predicted adverse renal outcomes in previous small- and medium-sized cohort studies (10,11,13,14), including an earlier publication from the validation cohort of the present study (12).

However, we and others have objected to the idea that RRI is an organ-specific marker: in clinical studies, RRI is more closely associated with cardiovascular risk factors and with markers of systemic atherosclerosis than with functional and structural renal markers (19,27–29). Additionally, experimental data support the assumption that RRI is more strongly associated with systemic vascular changes than with local renal damage (30–32).

This led us to propose that RRI should be adjusted for resistive indices measured in other intra-abdominal parenchymal organs accessible for Duplex ultrasound, such as the spleen (33). We hypothesized that systemic factors should affect renal and splenic resistive indices to a similar degree. If this holds true, the difference of resistive indices

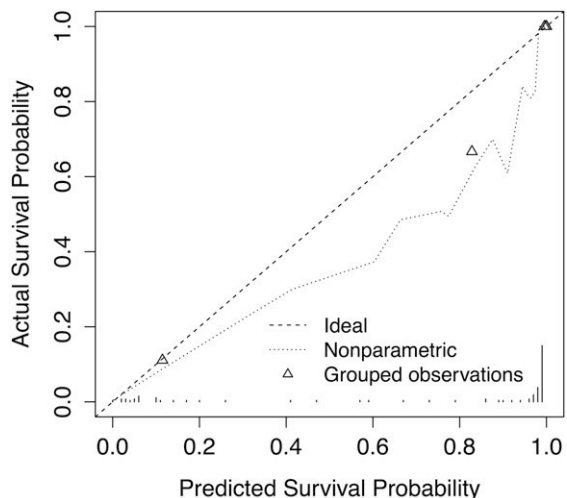


Figure 3. | Calibration curve in the Hannover validation cohort for ESRD at 3-years for The Kidney Failure Risk Equation plus renal resistive index (KFRE+RRI). Dotted lines represent the calibration curve. Triangles represent the quintile mean values.

in spleen and kidney (DI-RISK) will eliminate extrarenal determinants and thus yield a more organ-specific ultrasound marker. Cross-sectional studies among healthy volunteers and CARE FOR HOME study participants seemingly supported our approach, because DI-RISK measurements were independently associated with renal function, but not with markers of extrarenal vascular disease (19).

Unfortunately, to date, few attempts have been made to compare Duplex ultrasound parameters with validated prediction models for CKD progression, or to integrate Duplex ultrasound parameters into these models. This is of particular importance, because ultrasound studies are both time-consuming and operator-dependent.

In the present analyses, we confirmed that the KFRE has a good discrimination and calibration for prediction of ESRD among patients with CKD stages G2–G4. To the best of our knowledge, CARE FOR HOME is the fourth European cohort that validates the KFRE in a mainly white population, following the Dutch multifactorial approach and superior treatment efficacy in renal patients with the aid of nurse practitioners (34) and the Scottish Grampian Laboratory Outcomes Mortality and Morbidity Study-I and Grampian Laboratory Outcomes Mortality and Morbidity Study-II (35). It extends the applicability of the KFRE to patients with less severe CKD, because CARE FOR HOME recruited CKD stage G2–G4 patients, whereas the KFRE development and validation cohorts both included CKD stage G3–G5 patients.

Next, we identified that – when added to the KFRE model – RRI was independently associated with adverse renal outcome, but DI-RISK was not. However, although RRI improved the fit of the data to the outcome, was well calibrated, and helped explain some of the variability in CKD progression, it did not improve discrimination.

Finally, we confirmed in our validation cohort that the new model, which included RRI, did not outperform the KFRE.

We acknowledge several limitations of our study. First, we deliberately focused our analysis on the implication of adding Duplex ultrasound markers to KFRE model 3, which is, to the best of our knowledge, the most used model in clinical practice (34,35). We did not analyze other KFRE models, which require more sophisticated laboratory parameters, or the Johnson equation, which is seldom used in clinical practice. We acknowledge that, in individual patients, the more sophisticated KFRE models may allow better prediction; however, their overall performance is similar to KFRE model 3 (8). Anyway, the incremental contribution of RRI or DI-RISK to a renal prediction model may be even smaller in those comprehensive KFRE models that include a broader range of laboratory parameters and have better prognostic power than the KFRE model 3.

Second, in our validation cohort, no original data on albuminuria were available, therefore we converted proteinuria to ACR following an algorithm, as suggested by Tangri and colleagues (8). Third, both cohorts recruited mainly white participants, and we cannot provide data for other ethnic groups. Fourth, although CARE FOR HOME recruited substantially more study participants than earlier cohort studies that analyzed Duplex ultrasound, it is still a small cohort and the confidence intervals of the discrimination statistics for the addition of RRI to

KFRE are broad. This means that we cannot rule out no benefit of RRI, merely not a substantial one. Confirmation of our results in even larger cohort studies would be desirable. Fifth, the Hannover cohort is small and so only substantial differences in c-statistic would be noted. The younger ages, less-advanced CKD, and different site of RRI measurements in this cohort were factors that could, but did not, contribute to substantial differences in c-statistic. However, the different demographics and site of RRI may explain the poor calibration. Finally, our study focuses on renal end-points, and future cohort studies may assess the implication of Duplex ultrasound parameters on other outcomes, such as cardiovascular event rate and mortality.

In summary, this study failed to support the hypothesis that Duplex ultrasound markers improve risk prediction of ESRD among patients with prevalent CKD over and above that of the KFRE equation. Thus, we advocate against routine measurement of Duplex ultrasound markers when aiming to predict the risk of CKD progression.

Acknowledgments

We thank Marie-Theres Blinn and Martina Wagner for their excellent technical assistance, Annette Offenhäuser for collecting follow-up information, and Esther Herath, Anja Weihrauch, Franziska Flügge, and Pagah Shafein for patient recruitment and ultrasound examinations.

The CARE FOR HOME study was supported by a grant from the Else Kröner-Fresenius-Stiftung.

Disclosures

None.

References

1. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80: 17–28, 2011
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW: Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 382: 260–272, 2013
3. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, Jong PE, Coresh J: Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 79: 1331–1340, 2011
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3: 1–150, 2013
5. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, Griffith J, Naimark DM, Walker S, Rigatto C, Uhlig K, Kent DM, Levey AS: Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 158: 596–603, 2013
6. Rigatto C, Sood MM, Tangri N: Risk prediction in chronic kidney disease: pitfalls and caveats. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21: 612–618, 2012
7. Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, Smith DH: Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: A retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 52: 653–660, 2008
8. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS: A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 305: 1553–1559, 2011
9. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuhls S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H: The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 349: 115–124, 2003

10. Sugiura T, Wada A: Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: Results of a 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol* 15: 114–120, 2011
11. Parolini C, Noce A, Staffolani E, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G: Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 252: 888–896, 2009
12. Radermacher J, Ellis S, Haller H: Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 39: 699–703, 2002
13. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HA: The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1376–1380, 1997
14. Sugiura T, Wada A: Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2780–2785, 2009
15. Bigé N, Lévy PP, Callard P, Faintuch JM, Chigot V, Jousselin V, Ronco P, Boffa JJ: Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 13: 139, 2012
16. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Piarulli F, Morgia G, Satta A, Faedda R, Abhyankar A, Luthman H, Tonolo G: Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes* 55: 234–239, 2006
17. Okura T, Kurata M, Irita J, Enomoto D, Jotoku M, Nagao T, Koresawa M, Kojima S, Hamano Y, Mashiba S, Miyoshi K, Higaki J: Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 23: 175–180, 2010
18. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S: Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 46: 603–609, 2005
19. Grün OS, Herath E, Weihrach A, Flügge F, Rogacev KS, Fliser D, Heine GH: Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney allow a selective assessment of chronic kidney injury? *Radiology* 264: 894–902, 2012
20. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, Shafein P, Emrich I, Neuhaus S, Floege J, Fliser D, Heine GH: Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1049–1058, 2014
21. Rogacev KS, Pickering JW, Seiler S, Zawada AM, Emrich I, Fliser D, Heine GH: The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation incorporating both cystatin C and creatinine best predicts individual risk: a cohort study in 444 patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 29: 348–355, 2014
22. Cox DR, Snell EJ: *Analysis of binary data*, Boca Raton, FL, Chapman & Hall, 1989
23. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS: Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 27: 157–172, discussion 207–112, 2008
24. Pickering JW, Endre ZH: New metrics for assessing diagnostic potential of candidate biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1355–1364, 2012
25. Pepe MS, Feng Z, Huang Y, Longton G, Prentice R, Thompson IM, Zheng Y: Integrating the predictiveness of a marker with its performance as a classifier. *Am J Epidemiol* 167: 362–368, 2008
26. Pape L, Offner G, Ehrich JH: Renal arterial resistance index. *N Engl J Med* 349: 1573–1574, author reply 1573–1574, 2003
27. Schwenger V, Keller T, Hofmann N, Hoffmann O, Sommerer C, Nahm AM, Morath C, Zeier M, Krumme B: Color Doppler indices of renal allografts depend on vascular stiffness of the transplant recipients. *Am J Transplant* 6: 2721–2724, 2006
28. O'Neill WC: Renal resistive index: A case of mistaken identity. *Hypertension* 64: 915–917, 2014
29. Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Köhler H, Girndt M: Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 22: 163–170, 2007
30. Bude RO, Rubin JM: Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 211: 411–417, 1999
31. Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA, Dunning PS, Gobet R, Badawy AB: Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrast-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology* 212: 725–731, 1999
32. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME: Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 213: 258–264, 1999
33. Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C, Köhler H, Girndt M: Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 68: 878–885, 2005
34. Peeters MJ, van Zuilen AD, van den Brand JA, Bots ML, Blankestijn PJ, Wetzels JF; MASTERPLAN Study Group: Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 28: 1773–1779, 2013
35. Marks A, Fluck N, Prescott GJ, Robertson L, Simpson WG, Cairns Smith W, Black C: Looking to the future: predicting renal replacement outcomes in a large community cohort with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 30: 1507–1517, 2015

Received: July 29, 2015 **Accepted:** December 14, 2015

C.S.L. and J.W.P. contributed equally to this work.

Published online ahead of print. Publication data available at www.cjasn.org.

This article contains supplemental material online at <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2215/CJN.08110715/-/DCSupplemental>.